

Uniwersytet Andrzeja Frycza Modrzewskiego
Wydział Lekarski

Lek. Joanna Ożga

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

**„Rola badania rezonansu magnetycznego układu mięśniowo-
szkieletowego w diagnostyce chorób reumatycznych”**

**„The role of magnetic resonance imaging of the
musculoskeletal system in the diagnosis of rheumatic diseases”**

Promotor oraz kierownik Kliniki:

Dr hab. n. med. Zbigniew Żuber, prof. UAFM

Klinika Pediatrii, Reumatologii, Alergologii i Chorób Rzadkich

Kraków 2024

Dziękuję wszystkim współautorom artykułów wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, dzięki którym możliwe było sfinalizowanie projektu badawczego.

W szczególności pragnę podziękować:

*Promotorowi pracy Panu Profesorowi dr hab. n. med. Zbigniewowi Żuberowi
za nieustające merytoryczne wsparcie, wszystkie cenne uwagi
oraz inspirację do dalszego rozwoju naukowego;
Panu Profesorowi dr hab. n. med. Wadimowi Wojciechowskiemu
za wprowadzenie w świat nauki, motywację oraz życzliwość.*

*Dziękuję również moim Rodzicom za ogromne wsparcie, cierpliwość
oraz nieocenioną pomoc na każdym etapie pracy naukowej.*

Spis treści

1. Nota informacyjna	4
2. Streszczenie pracy	6
3. Streszczenie pracy w języku angielskim	12
4. Wprowadzenie	17
5. Cel pracy	21
6. Artykuł nr 1	22
6.1. Cel	23
6.2. Materiał i metody	23
6.3. Podsumowanie	23
6.4. Całość artykułu.....	24
7. Artykuł nr 2	36
7.1. Cel	37
7.2. Materiał i metody	37
7.3. Wyniki.....	38
7.4. Wnioski	40
7.5. Całość artykułu.....	40
8. Artykuł nr 3	53
8.1. Cel	54
8.2. Materiał i metody	54
8.3. Wyniki.....	55
8.4. Wnioski	57
8.5. Całość artykułu.....	58
9. Artykuł nr 4	70
9.1. Cel	71
9.2. Materiał i metody	71
9.3. Wyniki.....	76
9.4. Wnioski	79
9.5. Całość artykułu.....	79
10. Artykuł nr 5	99
10.1. Cel.....	100
10.2. Opis przypadku	100
10.3. Wnioski.....	102
10.4. Całość artykułu	103
11. Artykuł nr 6	113
11.1. Cel.....	114
11.2. Opis przypadku	114
11.3. Wnioski.....	116
11.4. Całość artykułu	116
12. Wnioski	124
13. Wykaz skrótów.....	126
14. Piśmiennictwo	128
15. Oświadczenia współautorów	130

1. Nota informacyjna

Rozprawa doktorska autorstwa lek. Joanny Ożgi stanowi monotematyczny cykl sześciu artykułów, w tym pracy pogładowej, trzech prac oryginalnych oraz dwóch opisów przypadku opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych.

Łączna wartość współczynnika Impact Factor całego cyklu prac wynosi **10,8**, łączna liczba punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (Wykaz z dnia 5 stycznia 2024 roku) wynosi **500**.

W skład cyklu wchodzi następujące publikacje:

1. **Ożga J**, Mężyk E, Kmiecik W, Wojciechowski W, Żuber Z. Magnetic resonance imaging of the musculoskeletal system in the diagnosis of rheumatic diseases in the pediatric population. *Rheumatology*. 2024; 62(3):196-206.
DOI:10.5114/reum/190262 (**IF: 1,400; Punktacja MNiSW: 70**)
2. **Ożga J**, Ostrogórska M, Wojciechowski W, Żuber Z. Diagnostic Value of Whole-Body MRI in Pediatric Patients with Suspected Rheumatic Diseases. *Medicina*. 2024; 60(9):1407.
DOI:10.3390/medicina60091407 (**IF: 2,400; Punktacja MNiSW: 40**)
3. **Ożga J**, Ostrogórska M, Wojciechowski W, Żuber Z. Single-centre analysis of magnetic resonance imaging of sacroiliac joints in a pediatric population. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(23):7147.
DOI:10.3390/jcm13237147 (**IF: 3,000; Punktacja MNiSW: 140**)
4. **Ożga J**, Wyka M, Raczko A, Tabor Z, Oleniacz Z, Korman M, Wojciechowski W. Performance of Fully Automated Algorithm Detecting Bone Marrow Edema in Sacroiliac Joints. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(14):4852.
DOI:10.3390/jcm12144852 (**IF: 3,000; Punktacja MNiSW: 140**)
5. **Ożga J**, Mężyk E, Kmiecik W, Wojciechowski W, Żuber Z. Coexisting Sacroiliac Arthritis and Chronic Nonbacterial Osteomyelitis in an Adolescent with Ehlers-Danlos Syndrome: A Case Report and Treatment Success *American Journal of Case Reports*. 2024; 25:e943579
DOI:10.12659/AJCR.943579 (**IF: 1,000; Punktacja MNiSW: 70**)
6. **Ożga J**, Raczko A, Oleniacz Z, Wojciechowski W, Żuber Z. The early onset of seronegative polyarthritis juvenile idiopathic arthritis in female patient — a case report. *Rheumatology Forum*. 2024; 10(3):158-164
DOI:10.5603/rf.100924 (**Punktacja MNiSW: 40**)

Wszystkie artykuły zamieszczone w niniejszej rozprawie doktorskiej są jednakowe z wersjami zaakceptowanymi przez czasopisma.

Oświadczam, że praca doktorska została przeprowadzona zgodnie ze standardami etycznymi zawartymi w Deklaracji Helsińskiej (1964) oraz jej późniejszymi poprawkami, jak również posiada zgodę Komisji Bioetycznej Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycz Modrzewskiego z dnia 21 września 2023 r. (nr zgody: KBKA/52/O/2023) oraz Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego z dnia 18 stycznia 2023 (nr zgody: 1072.6120.332.2022).

2. Streszczenie pracy

Choroby reumatyczne obejmują szerokie spektrum zaburzeń charakteryzujących się obecnością zmian zapalnych w obrębie tkanki łącznej. Postawienie trafnej diagnozy choroby reumatycznej stanowi wyzwanie z uwagi na konieczność przeprowadzenia szczegółowego wywiadu i badania lekarskiego, a także panelu badań laboratoryjnych oraz obrazowych. Rezonans magnetyczny (MR) układu mięśniowo-szkieletowego stanowi jedną z najważniejszych technik obrazowania medycznego wykorzystywanych w diagnostyce chorób reumatycznych, zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Wykonanie u pacjenta MR całego ciała lub konkretnego stawu pozwala na szczegółową ocenę procesu zapalnego. Najczęściej wykorzystywane są następujące sekwencje: T1-, T2- i PD-zależne z lub bez saturacji tłuszczu (FS) oraz sekwencje STIR/TIRM (short tau inversion recovery/turbo inversion recovery magnitude), a także dostępne sekwencje pokontrastowe. Dzięki przeprowadzeniu u pacjentów badania MR układu mięśniowo-szkieletowego możliwe jest postawienie odpowiedniej diagnozy oraz monitorowanie przebiegu choroby. Zwiększona liczba wykonywanych MR pozwala na rozwój coraz to nowszych algorytmów sztucznej inteligencji, które usprawniają detekcję zmian chorobowych.

Celem niniejszej pracy doktorskiej jest ocena roli rezonansu magnetycznego układu mięśniowo-szkieletowego w diagnostyce chorób reumatycznych poprzez:

- przeprowadzenie przeglądu aktualnych wytycznych oraz publikacji dotyczących stosowania MR w diagnostyce chorób reumatycznych wieku rozwojowego;
- szczegółową ocenę zmian chorobowych opisanych w MR całego ciała u pacjentów z podejrzeniem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS), młodzieńczych idiopatycznych mioPATII zapalnych (MIMZ) oraz przewlekłego niebakteryjnego zapalenia kości i szpiku (CNO);
- analizę przydatności wykonywania MR stawów krzyżowo-biodrowych (SKB) u pacjentów diagnozowanych w kierunku młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien lub łuszczycowego młodzieńczego zapalenia stawów;
- sprawdzenie pod kątem użyteczności klinicznej w pełni automatycznego algorytmu służącego do wykrywania zmian zapalnych w MR SKB u pacjentów z podejrzeniem spondyloartropatii osiowej (axSpA);
- opis przypadku pacjentki z zespołem Ehlersa-Danlosa (EDS), przewlekłym niebakteryjnym zapaleniem kości i szpiku oraz nakładającym się zapaleniem stawów

krzyżowo-biodrowych, u której wykonanie MR SKB pozwoliło na wczesne postawienie diagnozy a MR całego ciała na monitorowanie skuteczności leczenia;

- opis przypadku pacjentki z seronegatywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku wielostawowym, u której przeprowadzono badanie MR SKB w celu oceny skuteczności leczenia.

Artykuł nr 1

W pracy poglądowej zawarto podsumowanie roli rezonansu magnetycznego układu mięśniowo-szkieletowego w diagnostyce chorób reumatycznych u pacjentów pediatrycznych na podstawie analizy aktualnych wytycznych międzynarodowych towarzystw reumatologicznych (ILAR - International League of Associations for Rheumatology, EULAR - European Alliance of Associations for Rheumatology, ASAS - Assessment in SpondyloArthritis, OMERACT - Outcome Measures in Rheumatology). Szczegółowo przeanalizowano kryteria diagnostyczne młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, przewlekłego niebakteryjnego zapalenia kości i szpiku, młodzieńczych idiopatycznych mioPATII zapalnych, młodzieńczej twardziny układowej oraz młodzieńczego toczenia układowego pod kątem użyteczności klinicznej MR. Zwrócono również uwagę na rozwój metod sztucznej inteligencji mających za zadanie ułatwienie oraz skrócenie czasu opisu badań obrazowych.

Artykuł nr 2

Kryterium włączenia do badania było wykonanie u pacjenta badania MR całego ciała z powodu podejrzenia choroby reumatycznej. Analizie poddano prezentację kliniczną, wyniki badań laboratoryjnych oraz opisane zmiany chorobowe w MR całego ciała. Do badania włączono 33 pacjentów, u których po wykonaniu powyższych badań postawiono rozpoznanie MIZS, MIMZ, CNO oraz innych chorób. Najczęstszą manifestacją kliniczną zgłaszaną przez pacjentów był przewlekły ból oraz sztywność poranna. W badaniu fizykalnym u co drugiego pacjenta występowały zmiany skórne a u co trzeciego stwierdzono zmniejszoną siłę mięśniową. Badania laboratoryjne wykazały wzrost parametrów zapalnych u czterech pacjentów oraz podwyższone stężenie kinazy kreatynowej (CK) u sześciu pacjentów. Dodatni miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) uzyskano u jedenastu pacjentów, ludzkiego antygenu leukocytarnego B27 (HLA-B27) u pięciu pacjentów a ludzkiego antygenu leukocytarnego Cw6 (HLA-Cw6) u czterech pacjentów. Najczęściej opisywanymi zmianami w MR całego ciała były: wieloogniskowe zapalenie mięśni, zwiększona ilość płynu stawowego oraz obrzęk szpiku

kostnego. Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy zapaleniem mięśni a rozpoznaniem MIZM ($p < 0,05$).

Artykuł nr 3

Do badania włączono 152 pacjentów, u których wykonano MR stawów krzyżowo-biodrowych z powodu podejrzenia MIZS. Analizie poddano opisy powyższych badań, obserwacje kliniczne oraz wyniki badań laboratoryjnych ze szczególnym uwzględnieniem obecności podwyższonych parametrów zapalnych, ANA, czynnika reumatoidalnego (RF), HLA-B27 oraz HLA-Cw6. Większość, to jest 59,87% pacjentów spełniła kryteria rozpoznania MIZS według ILAR. Najczęściej opisywaną zmianą w MR SKB był obrzęk szpiku kostnego, który występował u 36 pacjentów (23,68%). MR SKB wykazał również obecność zwężenia szpary stawowej u 10 (27,78%) pacjentów, a nadżerek i płynu stawowego po równo u 7 (19,44%) pacjentów każde. Na podstawie rozpoznania MIZS oraz obrzęku szpiku kostnego w MR SKB populację pacjentów podzielono na trzy grupy, z których pierwsza obejmowała pacjentów z MIZS oraz obrzękiem szpiku kostnego w MR SKB, druga pozostałych pacjentów z MIZS a trzecia pacjentów z negatywną obserwacją w kierunku MIZS. Pacjenci w przeważającej większości (84,21%) zgłaszali przewlekły ból jako główny objaw, który w 31,25% dotyczył kręgosłupa. Ograniczenie ruchomości stawów zaobserwowano u 40,13% pacjentów. Parametry zapalne, takie jak leukocyty, białko C-reaktywne (CRP), odczyn Biernackiego (OB), były podwyższone u co piątego pacjenta. Dodatni wynik ANA stwierdzono u 40 pacjentów (26,32%), HLA-B27 u 60 (39,47%) oraz HLA-Cw6 u 29 pacjentów (19,08%), podczas gdy RF u tylko 1 (0,66%) pacjenta. Istotnie statystycznie więcej pacjentów z dodatnim wynikiem ANA znalazło się w drugiej grupie.

Artykuł nr 4

W niniejszej pracy przeprowadzono ocenę istniejącego algorytmu wykorzystywanego do detekcji obrzęku szpiku kostnego pod kątem jego skuteczności w zależności od technicznej poprawności wykonania MR SKB. Do analizy włączono 173 badania MR SKB wykonane u pacjentów z podejrzeniem spondyloartropatii osiowej w wieku od 18 do 86 lat. Badanie składało się z sześciu etapów. W pierwszym etapie oceniono poprawność wykonania badania MR SKB poprzez zmierzenie kąta odchylenia, który wyznaczono pomiędzy w pełni poprawną linią narysowaną wzdłuż tylnych krawędzi pierwszego i drugiego kręgu krzyżowego, a linią wyznaczającą rzeczywistą płaszczyznę, w której pozyskiwane były przekroje w sekwencjach T1 i STIR. Następnie dostosowano algorytm do najnowszych wytycznych określających, kiedy można opisać obecność zapalenia SKB w MR. W kolejnym etapie badacze przeprowadzili

ręczną segmentację kości krzyżowej oraz biodrowych w celu ustanowienia odniesienia, do którego można było porównać działanie algorytmu. Następnie oceniono zgodność segmentacji ręcznych oraz tych stworzonych przez sztuczną inteligencję. W czwartym etapie badacze ocenili obecność zapalenia SKB w MR za pomocą skali SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada). Kolejno wykonano porównano ręczne oraz automatyczne segmentacje obrzęku szpiku kostnego w MR SKB. W końcowym etapie pracy przeprowadzono statystyczną analizę segmentacji kości i obrzęku szpiku kostnego, a także wyników porównania wizualnego obu segmentacji oraz wyników SPARCC. Szczególnie skupiono się na sprawdzeniu różnic pomiędzy grupami, do których przyporządkowano badania w zależności od kąta odchylenia. W wyniku pomiarów stwierdzono pełną poprawność 20% MR SKB. Kąt odchylenia wynosił od 0 do 29,2 stopni. Wydajność algorytmu okazała się być zbliżona niezależnie od kąta odchylenia, co dowodzi, że jest możliwe kliniczne użycie sztucznej inteligencji do detekcji zmian zapalnych w MR SKB. Wyniki obliczeń segmentacji obrzęku szpiku kostnego dla wszystkich MR włączonych do badania prezentowały się następująco: czułość 0,76, swoistość 0,97, dokładność 0,97. Dodatkowo obliczono czułość rozpoznawania pojedynczych zmian zapalnych, która dla wszystkich badań MR wynosiła 0,75.

Artykuł nr 5

Opis przypadku dotyczył 17,5 letniej pacjentki leczonej z powodu przewlekłego niebakteryjnego zapalenia kości i szpiku, która została przyjęta do Kliniki Pediatrii, Reumatologii, Alergologii i Chorób Rzadkich Wojewódzkiego Szpitala Dziecięcego im. Św. Ludwika w Krakowie z powodu bólu łopatki, kręgosłupa piersiowego, barków oraz stawów biodrowych. Podczas badania fizykalnego zaobserwowano przeprosty w stawach kolanowych i łokciowych, nadmierną ruchomość paliczków, zwiększony zakres ruchu w stawach biodrowych, przy prawidłowej sile i napięciu mięśniowym oraz delikatną, aksamitną skórę z obecnością trudno gojących się blizn. W wynikach badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieznaczłą leukocytozę oraz prawidłowe CRP. W celu poszerzenia diagnostyki pacjentkę skierowano na MR kręgosłupa piersiowego oraz stawów-krzyżowo-biodrowych. W badaniach opisano ogniska obrzęku szpiku kostnego w obrębie trzonów kręgów Th3, Th4 i Th7 i głowy siódmego żebra po stronie lewej oraz obustronnie w kości krzyżowej, oraz prawej kości biodrowej w obszarze przylegającym do SKB. Dodatkowo w kości krzyżowej i biodrowej znajdowały się obszary odpowiadające ogniskom metaplastji tkanki tłuszczowej. Na podstawie powyższych objawów klinicznych oraz badań u pacjentki zdiagnozowano klasyczną postać

zespołu Ehlersa-Danlosa oraz zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych nakładające się na przewlekłe niebakteryjne zapalenie kości i szpiku.

Artykuł nr 6

W publikacji opisano przypadek pacjentki w wieku 5 lat i 2 miesięcy chorującej na seronegatywne młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku wielostawowym z obecnością dodatniego wyniku HLA-B27. Pierwsze objawy pojawiły się w wieku 14 miesięcy i obejmowały bolesność oraz obrzęk stawów międzypaliczkowych II-IV ręki prawej oraz I-IV ręki lewej. We wrześniu 2021 roku, w momencie przyjęcia do Kliniki Pediatrii, Reumatologii, Alergologii i Chorób Rzadkich Wojewódzkiego Szpitala Dziecięcego im. Św. Ludwika w Krakowie pacjentka zgłaszała bolesność II i III stawu międzypaliczkowego bliższego ręki prawej oraz II-IV ręki lewej. W badaniu fizykalnym stwierdzono również obrzęk powyższych stawów przy zachowanej czynnej i biernej ruchomości oraz prawidłowym napięciu mięśniowym. Badania laboratoryjne nie ujawniły podwyższenia parametrów zapalnych, takich jak leukocyty, CRP i OB. Podczas hospitalizacji przeprowadzono TK stawów krzyżowo-biodrowych, w którym opisano obustronne zmiany zapalne. Z tego względu zdecydowano o włączeniu metotreksatu w dawce 15 mg na tydzień oraz sulfasalazyny w dawce 500 mg na dobę. Podczas kolejnych hospitalizacji zmodyfikowano leczenie dołączając lek biologiczny – adalimumab uzyskując niską aktywność choroby. W lutym 2024 roku wykonano kontrolne MR stawów krzyżowo-biodrowych, które nie wykazało obszarów obrzęku szpiku, stwardnienia ani przebudowy tłuszczowej w warstwach podchrzęstnych stawów. Badania laboratoryjne nie ujawniły wówczas podwyższenia parametrów zapalnych. W badaniu fizykalnym stwierdzono jedynie poszerzone obrysy kciuka i palców III-IV ręki lewej oraz palców II-IV ręki prawej, bez obecności dolegliwości bólowych, z zachowaniem ruchomości czynnej i biernej. Ze względu na stwierdzony stacjonarny stan chorobowy pozostawiono dotychczasowe leczenie.

Podsumowując, rezonans magnetyczny układu mięśniowo szkieletowego jest jedną z kluczowych metod diagnostycznych w reumatologii. Pozwala na szeroką ocenę procesu zapalnego na wczesnym etapie, dzięki czemu możliwe jest włączenie odpowiedniego leczenia i szybkie uzyskanie remisji. Coraz częściej wykonywany jest MR całego ciała, zwłaszcza u dzieci, który pozwala na znalezienie ognisk obrzęku mięśni, szpiku kostnego oraz zwiększonej ilości płynu stawowego w całym organizmie podczas jednej procedury. Badanie jest szczególnie ważne u pacjentów z podejrzeniem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, młodzieńczych idiopatycznych miopatii zapalnych oraz przewlekłego niebakteryjnego zapalenia kości i szpiku. Ukierunkowanie diagnostyki na diagnozę młodzieńczego

idiopatycznego zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien lub łuszczycowego młodzieńczego zapalenia stawów jest możliwe dzięki przeprowadzeniu u pacjentów MR stawów krzyżowo-biodrowych. Ten rodzaj obrazowania medycznego powinno się rozważyć zwłaszcza u pacjentów zgłaszających przewlekły ból kręgosłupa. Wraz z rosnącą ilością przeprowadzonych badań MR SKB rośnie również potrzeba optymalizacji czasu ich analizy. Jest to możliwe dzięki wprowadzeniu do praktyki klinicznej metod sztucznej inteligencji, które ułatwią pracę specjalistom radiologii poprzez wskazywanie potencjalnych zmian chorobowych. Automatyczny algorytm stworzony i sprawdzony w warunkach klinicznych jest cennym narzędziem, które charakteryzuje się wysoką swoistością i dokładnością w detekcji obrzęku szpiku kostnego w MR SKB u dorosłych. Należy jednak dążyć do poszerzenia kompetencji powyższego algorytmu tak, aby mógł on być stosowany również w populacji pediatrycznej. Na przykładzie przedstawionych przypadków klinicznych pokazano w sposób praktyczny niepodważalną użyteczność MR układu mięśniowo-szkieletowego w diagnostyce oraz monitorowaniu skuteczności leczenia chorób reumatycznych w populacji pediatrycznej.

3. Streszczenie pracy w języku angielskim

Rheumatic diseases cover a broad spectrum of disorders characterised by the presence of inflammatory changes within the connective tissue. Establishing an accurate diagnosis of rheumatic disease is challenging due to the need for obtaining a detailed medical history and physical examination, as well as a panel of laboratory tests and imaging procedures. Magnetic resonance imaging (MRI) of the musculoskeletal system is one of the most important medical imaging techniques used in the diagnosis of rheumatic diseases, both in children and adults. Performing a whole-body or specific joint MRI in a patient allows a detailed assessment of the inflammatory process. The most commonly used sequences are T1-, T2- and PD-weighted with or without fat suppression (FS) and STIR/TIRM (short tau inversion recovery/turbo inversion recovery magnitude) sequences, as well as available post-contrast sequences. By performing musculoskeletal MRI examinations on patients, an appropriate diagnosis can be made and the course of the disease can be monitored. The increased number of MRI examinations being performed allows the development of more and more artificial intelligence algorithms that facilitate pathological lesion detection.

The aim of this dissertation is to evaluate the role of musculoskeletal MRI in the diagnosis of rheumatic diseases by:

- conducting a review of current guidelines and publications on the use of MRI in the diagnosis of juvenile rheumatic diseases;
- performing a detailed evaluation of lesions detected on whole-body MRI in patients with suspected juvenile idiopathic arthritis (JIA), juvenile idiopathic inflammatory myopathies (JIIM) and chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO);
- to analyse the relevance of performing MRI of the sacroiliac joints (SIJ) in patients diagnosed with enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis or juvenile psoriatic arthritis;
- to test for clinical utility a fully automated algorithm designed to detect inflammatory lesions on the SIJ MRI in patients with suspected axial spondyloarthritis (axSpA);
- a case report of a patient with Ehlers-Danlos syndrome (EDS), chronic non-bacterial osteomyelitis and overlapping sacroiliac arthritis, in whom performance of sacroiliac joints MRI allowed an early diagnosis to be made and whole-body MRI was used to monitor treatment efficacy;
- a case report of a patient with seronegative juvenile idiopathic arthritis with polyarticular onset, in whom an MRI scan of the sacroiliac joints was performed to assess treatment efficacy.

Article 1

This review paper summarises the role of musculoskeletal MRI in the diagnosis of rheumatic diseases in paediatric patients based on an analysis of current guidelines from international rheumatology societies (ILAR - International League of Associations for Rheumatology, EULAR - European Alliance of Associations for Rheumatology, ASAS - Assessment in SpondyloArthritis, OMERACT - Outcome Measures in Rheumatology). The diagnostic criteria for juvenile idiopathic arthritis, chronic non-bacterial osteomyelitis, juvenile idiopathic inflammatory myopathies, juvenile systemic scleroderma and juvenile systemic lupus were reviewed comprehensively in terms of the clinical utility of MRI. The development of artificial intelligence methods to facilitate and reduce the description time of imaging examinations was also highlighted.

Article 2

The inclusion criterion for the study was performance of a whole-body MRI examination in a patient due to suspected rheumatic disease. Clinical presentation, laboratory findings and lesions described on whole-body MRI were analysed. Thirty-three patients with a diagnosis of JIA, JIIM, CNO and other diseases upon performing the above examinations were included in the study. The most common clinical manifestation reported by patients was chronic pain and morning stiffness. On physical examination, one in two patients had skin lesions and one in three showed decreased muscle strength. Laboratory tests revealed increased inflammatory parameters in four patients and elevated creatine kinase (CK) levels in six patients. Positive antinuclear antibody (ANA) titres were obtained in eleven patients, human leukocyte antigen B27 (HLA-B27) in five patients and human leukocyte antigen Cw6 (HLA-Cw6) in four patients. The most commonly described lesions on whole-body MRI were multifocal myositis, increased synovial fluid and bone marrow edema. There was a statistically significant correlation between myositis and the diagnosis of JIIM ($p < 0.05$).

Article 3

A total of 152 patients who underwent MRI of the sacroiliac joints for suspected JIA were included in this study. The descriptions of the above examinations, clinical observations and laboratory results were analysed, with particular focus on the presence of elevated inflammatory parameters, ANA, rheumatoid factor (RF), HLA-B27 and HLA-Cw6. The majority, that is 59.87%, of the patients met the criteria for the diagnosis of JIA according to ILAR. The most commonly described lesion on SIJ MRI was bone marrow edema, which was present in 36 patients (23.68%). SIJ MRI also showed the presence of joint stenosis in 10

(27.78%) patients, and erosions and synovial fluid equally in seven (19.44%) cases each. Based on the diagnosis of JIA and bone marrow edema on SIJ MRI, the patient population was divided into three groups, the first comprising patients with JIA and bone marrow edema on SIJ MRI, the second comprising the remaining patients with JIA and the third comprising patients with negative observation for JIA. Patients overwhelmingly (84.21%) reported chronic pain as the main symptom, which in 31.25% involved the spine. Limitation of joint mobility was observed in 40.13% patients. Inflammatory parameters such as leukocytes, C-reactive protein (CRP), and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were elevated in one in five patients. Positive ANA was found in 40 patients (26.32%), HLA-B27 in 60 (39.47%) and HLA-Cw6 in 29 patients (19.08%), while RF was found in only one (0.66%) patient. Statistically significantly more ANA-positive patients were in the second group.

Article 4

This study evaluates an already existing algorithm used for the detection of bone marrow edema in terms of its effectiveness depending on the technical correctness of the SIJ MRI. A total of 173 SIJ MRI examinations performed in patients with suspected axial spondyloarthritis aged between 18 and 86 years were included in the analysis. The study consisted of six steps. In the first step, the correctness of the SIJ MRI examination was assessed by measuring the deviation angle, which was determined between the fully correct line drawn along the posterior edges of the first and second sacral vertebrae and the line delineating the actual plane in which the cross-sections were acquired in T1 and STIR sequences. The algorithm was then adapted to the latest guidelines defining when the presence of SIJ inflammation can be described on MRI. In the next step, the researchers performed manual segmentation of the sacrum and iliac bones to establish a reference to which the performance of the algorithm could be compared. Subsequently, the accuracy of the manual segmentations and the ones created by artificial intelligence was assessed. In the fourth step, the researchers assessed the presence of SIJ inflammation in the MRI using the SPARCC scale (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada). Further, manual and automated segmentations of bone marrow edema in SIJ MRI were compared. In the final stage of the study, a statistical analysis of the bone and bone marrow edema segmentations was performed, as well as the results of the visual comparison of the two segmentations and the SPARCC scores. In particular, the focus was on verifying the differences between the groups to which the examinations were assigned according to the angle of deviation. The measurements revealed a full correctness of 20% of the SIJ MRI. The angle of deviation ranged from 0 to 29.2 degrees.

The performance of the algorithm appeared to be similar regardless of the angle of deviation, demonstrating that it is clinically feasible to use artificial intelligence to detect inflammatory lesions in SIJ MRI. The results of the bone marrow edema segmentation for all MRI included in the study were as follows: sensitivity 0.76, specificity 0.97, accuracy 0.97. In addition, the sensitivity for the recognition of single inflammatory lesion was calculated, with a value of 0.75 for all MRI examinations.

Article 5

The case report concerns a 17.5-year-old female patient treated for chronic non-bacterial osteomyelitis who was admitted to the Clinical Department of Pediatrics and Rheumatology of St. Louis Regional Specialised Children's Hospital in Cracow because of pain in the scapula, thoracic spine, shoulders and iliac joints. During the physical examination, knee and elbow joint hyperextension, excessive mobility of the phalanges, increased range of motion in the iliac joints with normal muscle strength and tension, and soft, doughy skin, with the presence of difficult-to-heal scars were observed. Laboratory results showed slight leucocytosis and normal CRP. To extend the diagnosis, the patient underwent MRI of the thoracic spine and sacroiliac joints. The examinations described foci of bone marrow edema in the Th3, Th4 and Th7 vertebral bodies and the head of the seventh rib on the left side and bilaterally in the sacrum, and the right iliac bone in the area adjacent to the SIJ. In addition, there were areas in the sacrum and iliac bones corresponding to foci of metaplasia of adipose tissue. Based on the above clinical signs and examinations, the patient was diagnosed with the classic form of Ehlers-Danlos syndrome and sacroiliac arthritis overlapping CNO.

Article 6

This publication describes the case of a patient aged 5 years and 2 months suffering from seronegative juvenile idiopathic arthritis of polyarticular onset with HLA-B27 presence. The first symptoms appeared at the age of 14 months and included soreness and swelling of the interphalangeal joints II-IV of the right hand and I-IV of the left hand. In September 2021, on admission to the Clinical Department of Pediatrics and Rheumatology of St. Louis Regional Specialised Children's Hospital in Cracow the patient reported soreness of the II and III proximal interphalangeal joints of the right hand and II-IV of the left hand. Physical examination revealed swelling of the above joints with preserved active and passive mobility and normal muscle tension. Laboratory tests did not indicate an increase in inflammatory parameters such as leukocytes, CRP or ESR. During hospitalisation, a computed tomography (CT) of the sacroiliac joints was performed, describing bilateral inflammatory changes.

Therefore, it was decided to include methotrexate at a dose of 15 mg per week and sulphasalazine at a dose of 500 mg per day. During subsequent hospitalisations, treatment was modified by adding the biologic drug - adalimumab achieving low disease activity. A follow-up MRI scan of the sacroiliac joints was performed in February 2024, which showed no areas of bone marrow edema, sclerosis or fatty remodelling in the subchondral layers of the joints. Laboratory tests did not reveal any elevation of inflammatory parameters at that time. Physical examination revealed only widened contours of the thumb and fingers III-IV of the left hand and fingers II-IV of the right hand, without the presence of pain, with preservation of active and passive mobility. Due to the established stationary condition, the existing treatment was maintained.

In conclusion, MRI of the musculoskeletal system is one of the key diagnostic methods in rheumatology. It allows a broad assessment of the inflammatory process at an early stage allowing appropriate treatment to be initiated and achieving rapid remission. Whole-body MRI is being performed increasingly often, especially in children, allowing to find foci of muscle edema, bone marrow edema and increased synovial fluid throughout the body in a single procedure. The examination is particularly important in patients with suspected juvenile idiopathic arthritis, juvenile idiopathic inflammatory myopathies and chronic non-bacterial osteomyelitis. Targeting the diagnosis of enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis or juvenile psoriatic arthritis is possible by performing MRI of the sacroiliac joints in patients. This type of medical imaging should be considered especially in patients reporting chronic back pain. As the number of sacroiliac MRI examinations performed increases, so does the need to optimise the analysis time. This is made possible by the introduction of artificial intelligence methods into clinical practice, which will facilitate the work of radiology specialists by indicating potential lesions. The automated algorithm developed and validated in a clinical environment is a valuable tool with high specificity and accuracy in the detection of bone marrow edema in SIJ MRI in adults. However, the competence of the above algorithm should be expanded so that it can also be applied to the paediatric population. The practical usefulness of musculoskeletal MRI in the diagnosis and monitoring of the effectiveness of treatment of rheumatic diseases in the paediatric population is demonstrated on the example of the clinical cases presented.

4. Wprowadzenie

Choroby reumatyczne w populacji wieku rozwojowego występują stosunkowo rzadko, z częstością około 10-14 przypadków na 100 000 dzieci [1]. Badaniami obrazowymi najczęściej wykorzystywanymi w ich diagnostyce są ultrasonografia (USG), klasyczne zdjęcie rentgenowskie (RTG), tomografia komputerowa (TK) oraz rezonans magnetyczny układu mięśniowo-szkieletowego. Należy podkreślić, iż postawienie trafnej diagnozy możliwe jest na podstawie szczegółowej analizy obrazu klinicznego, przebiegu choroby, wywiadu lekarskiego oraz wyników badań laboratoryjnych i obrazowych. Niekiedy również może okazać się konieczne przeprowadzenie badania histopatologicznego. Wczesne rozpoznanie choroby reumatycznej u dzieci i młodzieży jest istotne ze względu na możliwości zastosowania odpowiedniej formy kompleksowego leczenia, w tym celowanej farmakoterapii dającej możliwość uzyskania trwałej remisji. Ma to szczególne znaczenie w populacji pediatrycznej, gdyż opóźnienie leczenia choroby reumatycznej może prowadzić do zaburzeń wzrostu i rozwoju oraz trwałej niepełnosprawności [2].

Rezonans magnetyczny układu mięśniowo-szkieletowego jest metodą obrazowania medycznego stosowaną w diagnostyce chorób reumatycznych. Ponadto, w niektórych z nich stanowi składową kryteriów diagnostycznych. Główną zaletą badania MR jest to, że nie wiąże się ono z promieniowaniem jonizującym, a więc jest całkowicie bezpieczne. Co więcej, jest ono powszechnie dostępne, a wprowadzenie nowoczesnych rozwiązań technologicznych i zaawansowanego oprogramowania znacznie skróciło czas pojedynczego badania. Umożliwiło to wykorzystanie rezonansu magnetycznego jako narzędzia do poszukiwania zmian zapalnych w obrębie całego ciała, a tym samym najdokładniejszą ocenę stanu pacjenta [3].

Protokoły obrazowania rezonansu magnetycznego powinny być dostosowane do konkretnego rejonu anatomicznego. W MR układu mięśniowo-szkieletowego najczęściej oceniane są następujące sekwencje: T1-, T2- i PD-zależne z lub bez FS lub sekwencje STIR/TIRM, a także dostępne sekwencje pokontrastowe. Umożliwiają one diagnostykę zmian patologicznych w błonie maziowej, podchrzęstnym szpiku kostnym i otaczających tkankach miękkich [4-5].

Obrazy T2-zależne uwidaczniają zarówno tkankę tłuszczową, jak i płyn oraz obrzęk o wysokiej intensywności sygnału. Takie obrazy są szczególnie przydatne, gdy stosowane są techniki FS, w których sygnał z tkanki tłuszczowej jest tłumiony [6]. Sekwencja T2-zależna z FS (T2FS) zwiększa wykrywalność obrzęku oraz płynu zlokalizowanego w obszarach tkanki tłuszczowej [4].

Obrazy T1-zależne są stosowane ze względu na ich stosunkowo krótki czas obrazowania, dobrą prezentację szczegółów anatomicznych i zdolność do wizualizacji zapalenia błony maziowej po dożylnym wstrzyknięciu kontrastu (gadolin, Gd, obrazy po Gd). Tkanki wzmocnione Gd mają wysoką intensywność sygnału na obrazach T1-zależnych, a ponieważ wychwyt Gd zależy od unaczynienia i perfuzji tkanek, stosunkowo łatwo jest zidentyfikować silnie unaczynione zapalenie błony maziowej [4] lub inne obszary zapalne.

Najczęstszą chorobą reumatyczną wieku dziecięcego jest młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, stanowiące złożony zespół chorobowy o zróżnicowanej etiopatogenezie i symptomatologii oraz niejednorodnym obrazie klinicznym. Częstość występowania szacuje się na około 1 na 1000 dzieci w Polsce. Kryterium rozpoznania jest zachorowanie przed 16. rokiem życia i utrzymywanie się objawów klinicznych, w tym zapalenia stawów, przez co najmniej 6 tygodni oraz wykluczenie innej przyczyny zapalenia stawów z tak zwanej listy wykluczeń. Typowe objawy MIZS obejmują obrzęk, wysięk i ograniczenie ruchomości dużych stawów obwodowych kończyn dolnych. Zajęcie stawów jest zwykle asymetryczne z towarzyszącą sztywnością poranną [7]. Chociaż rozpoznanie MIZS opiera się głównie na kryteriach klinicznych i obrazowaniu USG jako metodzie uzupełniającej, która jest nieinwazyjna, powtarzalna, tania i dostępna, w niektórych przypadkach inne badania obrazowe, w tym MR, mogą okazać się cenne w różnicowaniu choroby. Warto zauważyć, że MR pojedynczego stawu, wielu stawów lub całego ciała może znacznie przyspieszyć diagnozę MIZS, a tym samym włączenie ukierunkowanego leczenia.

Przewlekłe niebakteryjne zapalenie kości i szpiku pozostaje bardzo rzadką chorobą, która dotyczy głównie dzieci i młodzieży. Częstość jej występowania szacuje się na około 0,5-6 przypadków na 1 000 000 dzieci, przy stosunku zachorowalności kobiet do mężczyzn wynoszącym 2:1 [8]. CNO objawia się bólem kostno-stawowym, pojawiającym się często w nocy, obrzękiem i tkliwością stawów. Ponadto mogą występować uogólnione objawy zapalne, takie jak gorączka, osłabienie i utrata masy ciała [9]. MR całego ciała należy wykonać u każdego pacjenta z powyższymi objawami. Jest to jedno z podstawowych badań stosowanych w diagnostyce, a także w monitorowaniu leczenia CNO [10].

Młodzieńcze idiopatyczne miopatie zapalne obejmują głównie młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe i młodzieńcze zapalenie wielomięśniowe. W wieku rozwojowym szacowana częstość występowania wynosi 2-7 przypadków na 1 000 000 dzieci na rok, z przewagą kobiet (3:1). Typowym objawem jest osłabienie mięśni proksymalnych, głównie obręczy barkowej i miednicznej, a także mięśni pleców i szyi [11-12]. Rezonans magnetyczny układu mięśniowo-

szkieletowego jest uważany za najlepszą metodę diagnostyki obrazowej MIMZ, ponieważ umożliwia dokładną ocenę nieprawidłowości tkanek miękkich oraz kości [13-14]. Z tego powodu w 2013 roku zlażł się on w klasycznych kryteriach diagnostycznych młodzieńczych idiopatycznych miopatii zapalnych jako rekomendowana metoda diagnostyczna [15].

Młodzieńcza twardzina układowa jest chorobą tkanki łącznej charakteryzującą się przewlekłym postępującym włóknieniem tkanek i narządów. Częstość występowania młodzieńczej twardziny układowej wynosi około 3-6 przypadków na 1 000 000 dzieci. Obraz kliniczny jest bardzo zróżnicowany i może wynikać z zajęcia wielu układów, w tym mięśniowo-szkieletowego, oddechowego, żołądkowo-jelitowego, sercowo-naczyniowego i bardzo często skóry. Najbardziej charakterystycznym objawem młodzieńczej twardziny układowej jest zespół Raynaud, który występuje nawet u 90% dzieci [16]. Rezonans magnetyczny jest jednym z ważnych narzędzi diagnostycznych, ponieważ może ujawnić nieprawidłowości w skórze, tkankach podskórnych i tkankach głębokich, które są częścią kryteriów diagnostycznych [17].

Młodzieńczy toczeń rumieniowaty układowy jest chorobą autoimmunologiczną, w której złożone zaburzenia układu odpornościowego prowadzą do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach [18-19]. U dzieci częstość występowania waha się od 3,6 do 9 przypadków na 1 000 000 dzieci rocznie. Objawy zajęcia wielu układów, w tym nerek, układu nerwowego i układu krwiotwórczego na początku choroby są charakterystyczne dla młodzieńczego toczenia rumieniowatego układowego. Rezonans magnetyczny jest przydatny w ocenie zapalenia tkanek miękkich, obrzęku szpiku kostnego i zmian erozyjnych kości, a także jest metodą obrazowania z wyboru we wczesnej diagnostyce niektórych powikłań, takich jak martwica kości, złamania patologiczne lub zapalenie kości i szpiku.

Spondyloartropatie osiowe to grupa reumatycznych schorzeń zapalnych, które dotyczą stawów krzyżowo-biodrowych i międzykręgowych [20]. Częstość występowania axSpA waha się od 9 do 30 na 10 000 osób [21] dotycząc dwa do trzech razy częściej mężczyzn niż kobiet [22]. Na ogół axSpA pojawia się w trzeciej dekadzie życia [23]. Kryteria klasyfikacji osiowego zapalenia stawów kręgosłupa, opracowane przez międzynarodowe stowarzyszenie ASAS, obejmują obecność zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych wykrytego w radiografii lub rezonansie magnetycznym oraz co najmniej jednej cechy SpA lub obecność HLA-B27 i co najmniej dwóch cech SpA [24]. AxSpA objawia się przewlekłym bólem kręgosłupa, sztywnością poranną oraz w późniejszym okresie zmianami postawy. Obecnie rezonans magnetyczny jest uważany za metodę pierwszego wyboru we wczesnej diagnostyce axSpA

[25], umożliwiając ocenę aktywnego stanu zapalnego w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych [26-27]. To badanie pozwala na ocenę obrzęku szpiku kostnego, nadżerek, zmian tłuszczowych, sklerotyzacji lub ankylozy [28].

Analiza MR SKB pacjentów z axSpA jest procesem czasochłonnym, wymagającym specjalistycznej wiedzy radiologicznej i doświadczenia. Usprawnienie tego procesu jest możliwe dzięki zastosowaniu sztucznej inteligencji [29-30]. Dotychczas w Polsce opracowano jeden w pełni zautomatyzowany algorytm służący do detekcji obrzęku szpiku kostnego [30].

5. Cel pracy

Celem niniejszej pracy doktorskiej jest określenie roli rezonansu magnetycznego układu mięśniowo-szkieletowego w diagnostyce chorób reumatycznych poprzez:

- analizę na podstawie dostępnej literatury wykorzystania badania rezonansu magnetycznego w poszczególnych chorobach reumatycznych występujących w populacji pediatrycznej;

- ocenę przydatności rezonansu magnetycznego całego ciała wykonywanego u dzieci z podejrzeniem chorób reumatycznych wraz z charakterystyką objawów klinicznych oraz wyników badań laboratoryjnych wykonywanych w diagnostyce młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, przewlekłego niebakteryjnego zapalenia kości i szpiku oraz młodzieńczych idiopatycznych miopatii zapalnych;

- szczegółową analizę obrazów rezonansu magnetycznego stawów krzyżowo-biodrowych u dzieci oraz określenie związku pomiędzy obecnością obrzęku szpiku a występowaniem objawów klinicznych oraz wynikami badań laboratoryjnych;

- ocenę skuteczności detekcji aktywnego zapalenia stawów w postaci obrzęku szpiku kostnego w sekwencji STIR w rezonansie magnetycznym stawów krzyżowo-biodrowych przez w pełni automatyczny algorytm w porównaniu do detekcji manualnej;

- przedstawienie praktycznego wykorzystania badań obrazowych układu mięśniowo-szkieletowego, a w szczególności rezonansu magnetycznego stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie dwóch opisów przypadków klinicznych.

6. Artykuł nr 1

Ożga Joanna, Mężyk Elżbieta, Kmiecik Wojciech,
Wojciechowski Wadim, Żuber Zbigniew

Magnetic resonance imaging of the musculoskeletal system in the
diagnosis of rheumatic diseases in the pediatric population

Rheumatology 2024; 62(3):196-206

2024

Praca poglądowa

6.1. Cel

Celem pracy jest podsumowanie użyteczności rezonansu magnetycznego układu mięśniowo-szkieletowego w diagnostyce oraz monitorowaniu przebiegu chorób reumatycznych w populacji pediatrycznej na podstawie aktualnych wytycznych międzynarodowych towarzystw reumatologicznych (ILAR, EULAR, ASAS, OMERACT).

6.2. Materiał i Metody

Pomiędzy marcem a kwietniem 2024 roku przeprowadzono przegląd bazy danych PubMed – MEDLINE, na podstawie którego został napisany niniejszy artykuł. W wyszukiwaniu użyto następujących fraz kluczowych „ILAR”, „EULAR”, „ASAS”, „OMERACT”, „magnetic resonance imaging”, „juvenile idiopathic arthritis”, „juvenile idiopathic inflammatory myopathy”, „chronic non-bacterial osteomyelitis”, „juvenile systemic scleroderma”, „juvenile systemic lupus” oraz „artificial intelligence”. Następnie przeanalizowano tytuły i abstrakty znalezionych prac oraz ich bibliografie w celu identyfikacji aktualnych wytycznych oraz artykułów oryginalnych i przeglądowych, w których zbadano użyteczność MR w poszczególnych jednostkach chorobowych.

6.3. Podsumowanie

Rezonans magnetyczny układu mięśniowo-szkieletowego jest stosowany w diagnostyce i monitorowaniu skuteczności leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, przewlekłego niebakteryjnego zapalenia kości i szpiku, młodzieńczych idiopatycznych miozycji zapalnych, młodzieńczej twardziny układowej oraz młodzieńczego toczenia układowego.

Kluczowymi sekwencjami MR używanymi do oceny zajęcia układu mięśniowo-szkieletowego są następujące sekwencje: T1, T2 i PD z lub bez FS oraz STIR, a także sekwencje pokontrastowe. Pozwalają one na zdiagnozowanie zmian patologicznych obecnych w błonie maziowej, podchrzęstnym szpiku kostnym oraz otaczających tkankach miękkich. Do zmian wykrywanych za pomocą MR zalicza się zapalenia błony maziowej, zapalenia pochewek ścięgien, zapalenia kałek maziowych oraz obrzęk szpiku kostnego i tkanek miękkich. Warto również zaznaczyć, że w niektórych chorobach reumatycznych konieczne może okazać się badanie MR innych narządów, takich jak serce oraz mózg, które mogą być zajęte na przykład w młodzieńczej twardzinie układowej, czy młodzieńczym toczniu układowym. Dotychczas

opracowano kilka skali, które pozwalają na ustandaryzowanie oceny zakresu procesu zapalnego i aktywności choroby w MR. Większość z nich dotyczy dorosłych pacjentów i w przyszłości powinna być zaadaptowana do oceny badań obrazowych wykonywanych u dzieci. Przykładami skali, które zostały zaadaptowane dla pacjentów z MIZS jest skala opracowana przez OMERACT, dzięki której ustandaryzowano ocenę aktywności choroby w MR całego ciała u dzieci oraz skala do oceny zapalenia stawów w MR stawów krzyżowo-biodrowych [31]. Ponadto, w 2013 roku zmodyfikowano klasyczne kryteria diagnostyczne młodzieńczych idiopatycznych miopatii zapalnych, w których znalazł się MR całego ciała jako rekomendowana metoda diagnostyczna [15]. MR całego ciała pełni również kluczową rolę w diagnostyce przewlekłego niebakteryjnego zapalenia kości i szpiku, a także jego wykonanie jest rekomendowane po 6-12 miesiącach po włączeniu farmakoterapii w celu monitorowania skuteczności leczenia [32].

Należy również podkreślić, że wraz z rozwojem sztucznej inteligencji powstaje coraz to więcej algorytmów, które mają ułatwić ocenę MR układu mięśniowo-szkieletowego. Na przykład, stworzono kilka algorytmów, których zadaniem jest detekcja obrzęku szpiku kostnego w stawach krzyżowo-biodrowych. Jest to obiecujące narzędzie, które w przyszłości skróci czas oraz ułatwi opis MR, dzięki czemu badanie będzie łatwiej dostępne i mniej kosztowne.

MR układu mięśniowo-szkieletowego pozwala na wczesne wykrycie zmian zapalnych, co umożliwia natychmiastowe włączenie kompleksowej farmakoterapii dającej możliwość uzyskania trwałej remisji, a także na monitorowanie zarówno skuteczności leczenia, jak i potencjalnych nawrotów choroby.

6.4. Całość artykułu nr 1

Magnetic resonance imaging of the musculoskeletal system in the diagnosis of rheumatic diseases in the pediatric population

Joanna Ożga^{1,2} , Elżbieta Mężyk^{1,2}, Wojciech Kmiecik^{1,2}, Wadim Wojciechowski^{2,3}, Zbigniew Żuber^{1,2} 

¹Department of Pediatrics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University, Poland

²Clinical Department of Pediatrics and Rheumatology, St. Louis Regional Specialised Children's Hospital, Krakow, Poland

³Department of Radiology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) of the musculoskeletal system is an examination increasingly performed for suspected juvenile idiopathic arthritis, chronic nonbacterial osteomyelitis and juvenile idiopathic inflammatory myopathies, as well as other rheumatic diseases of developmental age. T1-, T2- and PD-weighted with or without fat suppression or short tau inversion recovery/turbo inversion recovery magnitude (STIR/TIRM) sequences and post-contrast sequences are evaluated to diagnose pathological changes in the synovial membrane, subchondral bone marrow and surrounding soft tissues. Magnetic resonance imaging allows detection of synovitis, tenosynovitis, bursitis, and enthesitis as well as bone marrow edema and soft tissue edema. Several pediatric-specific MRI scoring systems have been developed and validated to standardize and facilitate the assessment of the extent of the inflammatory process and disease activity in MRI. Early detection of inflammatory changes allows the inclusion of comprehensive pharmacotherapy giving the possibility of permanent remission and objective measurement of the effectiveness of treatment.

Key words: MRI, dermatomyositis, juvenile chronic arthritis, juvenile idiopathic inflammatory myopathy.

Introduction

Rheumatic diseases in children are relatively rare, with a prevalence of about 10–14 cases per 100,000 in the developmental age population – data from 2014 [1].

The imaging examinations most commonly used in the diagnosis of rheumatic diseases in children are joint ultrasonography (US), classical radiological assessment (X-ray), and the increasingly used musculoskeletal magnetic resonance imaging (MRI). However, it should be noted that establishing an accurate diagnosis is possible only through a detailed analysis of the clinical presentation, the course of the disease, a medical interview and the results of laboratory and imaging tests. A histopathological examination may prove crucial to establish a definitive diagnosis. Early diagnosis of rheumatic disease in children and adolescents is important because of the increasing possibility of applying an appropriate form of comprehensive treatment, including targeted

pharmacotherapy that offers the possibility of permanent remission. This is particularly relevant in children, as delaying treatment of rheumatic disease can lead to growth and developmental disorders and permanent disability [2].

Magnetic resonance imaging of the musculoskeletal system is a common tool in the diagnosis of rheumatic diseases, and in some it is a part of the diagnostic criteria, for instance, in inflammatory myopathies [3].

This imaging method is of primary importance in the diagnosis of juvenile idiopathic arthritis (JIA), chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO) and juvenile idiopathic inflammatory myopathies (JIIMs), and of great value in the diagnosis and monitoring of all other rheumatic diseases.

A major advantage of MRI examination is that it does not involve any ionizing radiation, and is therefore completely safe. Moreover, it is widely available, and the intro-

Address for correspondence:

Joanna Ożga, Clinical Department of Pediatrics and Rheumatology, St. Louis Regional Specialised Children's Hospital, 2 Strzelecka St., 31-034 Krakow, Poland, e-mail: ozgajoanna@outlook.com

Received: 10.05.2024, Accepted: 20.06.2024

duction of modern technological solutions and advanced software has significantly reduced the time of a single examination. This has made it possible to use MRI as a tool to look for inflammatory lesions within the whole body (WB-MRI), and thus to assess the patient's condition most accurately [4].

Magnetic resonance imaging protocol in the diagnosis of rheumatic diseases

Magnetic resonance imaging protocols should be adjusted considering the specifications of the scanner, available coils and image quality for each sequence [5]. The recommended maximum section thickness is 3 mm with an intersection gap of 0.3 mm, depending on the anatomical structure being evaluated. Thinner sections should be made for small joints [5], especially within the hand. For large joints (knee, shoulder, hip, ankle), a thickness of 3–4 mm should be used. The following sequences are evaluated: T1-, T2- and PD-weighted with or without fat suppression (FS) or short tau inversion recovery/turbo inversion recovery magnitude (STIR/TIRM) sequences, as well as available post-contrast sequences. These allow the diagnosis of pathological changes in the synovial membrane, subchondral bone marrow and surrounding soft tissues [5, 6].

T2-weighted images show both fat tissue and fluid/edema with high signal intensity. In particular, such images are useful when FS techniques are applied, in which the signal from fat is suppressed [7]. The T2-weighted sequence with FS (T2FS) increases the detection of edema/fluid localized within fat tissue regions, such as bone marrow edema [5].

T1-weighted images are used because of their relatively short imaging time, good presentation of anatomical details and ability to visualize inflamed synovial membrane after intravenous injection of contrast (gadolinium, Gd, post-Gd images). Gd-enhanced tissues have high signal intensity on T1-weighted images, and because Gd uptake depends on tissue vascularization and perfusion, it is relatively easy to identify highly vascularized synovitis [5] or other inflammatory regions. On T1-weighted images with FS after Gd administration (T1FSGd), FS increases the contrast between synovitis and adjacent structures [5].

Post-contrast images in the T1FS sequence are used to increase the specificity of the diagnosis, mainly to distinguish effusion from synovitis or peritonitis. However, these are not necessary for evaluating erosions or bone marrow edema [8]. Research evaluating the actual necessity of contrast-enhanced MRI for the assessment of peripheral joints has been conducted, given that the use of intravenous Gd is an invasive procedure, increases the total examination time and cost, and may,

although rarely, cause adverse effects (it carries a small risk of nephrogenic systemic fibrosis, only in patients with impaired renal function, i.e., glomerular filtration rate $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) [8, 9]. In addition, some MRI sequences, such as T2FS and STIR, visualize high water content regions as bright regions. Consequently, edematous regions within the inflamed synovial membrane present increased signal intensity in fluid-sensitive sequences.

Stomp et al. [8] reported that omitting the administration of Gd-based contrast agent results in low specificity for synovitis and low sensitivity for peritonitis, indicating that the administration of Gd contrast remains essential for optimal diagnosis. Another important advantage of applying Gd contrast is the ability to distinguish exudate from inflammation. Given that even a small physiologic amount of fluid can give a false picture of synovitis on T2-weighted and STIR images, which will negatively affect specificity, it is necessary to perform MR imaging after contrast administration [8].

The advantage of MR examination is the ability to simultaneously obtain cross-sections in any plane: coronal, sagittal, transverse and oblique. Depending on the anatomical location of the structure concerned, cross-sections are made in a specially selected oblique plane, which allows the most accurate assessment of lesions in the particular region. For instance, MRI of the sacroiliac joints is performed in the oblique coronal plane, which is located parallel to the line drawn by joining the posterior edges of the first two sacral vertebrae (S1–S2). In contrast, the preferred imaging plane for WB-MRI is the coronal plane due to the shorter examination time and more accurate evaluation of the long bones. However, the coronal plane has some limitations in evaluating the chest, sternum, skull and spine [10]. In addition, it may have lower sensitivity compared to the transverse plane in detecting target lesions. Therefore, it may be necessary to perform additional sequences in the sagittal plane for the spine and feet or in the transverse plane for the thorax and abdomen, depending on clinical indications [4].

According to the recommendations of the Arthritis Subcommittee of the European Society of Musculoskeletal Radiology [11], MRI examination allows:

- assessment of peripheral joints for active inflammation in the form of effusion, synovitis, bone marrow edema, as well as subsequent structural changes such as joint surface damage and erosions of the cortical layer of bone,
- evaluation of active inflammatory and structural changes in the sacroiliac joints,
- assessment of inflammatory and post-inflammatory lesions of the vertebral joints, i.e. assessment of inflammatory activity, aseptic spondylitis, structural changes in the atlanto-axial/atlando-occipital joint,

- assessment of peritenonitis and enthesopathic changes,
- confirmation of clinical diagnosis based on imaging characteristics and/or location of lesions,
- qualitative, semi-quantitative and quantitative measurements of active inflammation and chronic joint damage.

Limitations of MRI include [12]:

- long examination time,
- high cost,
- the need to administer contrast to increase specificity,
- metal implants that may be displaced or affected by strong magnetic fields,
- in uncooperative children, the need for sedation or general anesthesia during the examination,
- inability to assess osteoporosis.

Juvenile idiopathic arthritis

The most common rheumatic disease of childhood is JIA, which is a complex disease syndrome with varied etiopathogenesis and symptomatology as well as a heterogeneous clinical presentation. The prevalence is estimated at about 1 per 1,000 children, while the incidence ranges from 2 to 28 per 100,000 pediatric population – nearly 10 per 100,000 pediatric population in Poland. The criterion for diagnosis is the onset of the disease before the age of 16 and the persistence of clinical symptoms, including arthritis, for at least 6 weeks and the exclusion of another cause of arthritis from the so-called exclusion list. Typical symptoms of JIA include swelling, exudation and restriction of mobility of the large peripheral joints of the lower extremities. Joint involvement is usually asymmetric with associated morning stiffness [13]. Although the diagnosis of JIA is based mainly on clinical criteria, and US imaging as a supplementary method that is non-invasive, repeatable, low-cost and accessible, in some cases other imaging examinations including MRI may prove valuable in differentiating the disease. Of note, MRI of a single joint, multiple joints or the whole body can significantly expedite the diagnosis of JIA and thus the inclusion of targeted treatment. The most typical joints involved in JIA are the knees, wrists, and ankle joints, but the hands, hips, cervical spine, and temporomandibular joints (TMJ) are also sometimes affected [14]. Crucial signs of JIA on MRI include synovitis, tenosynovitis, bursitis, and enthesitis [15]. The superiority of MRI over US in the evaluation of patients with JIA is due to the possibility of the three-dimensional evaluation of the peripheral and axial joints including complex and deep-seated joints. Magnetic resonance imaging allows detection of bone marrow edema (BME) and osteitis, which cannot be assessed on US [16]. Moreover, Kirkhus et al. [17] found significant differences in bone marrow edema, soft tissue edema, synovial features and carti-

lage appearance in infectious arthritis, post-infectious arthritis and JIA. The most relevant observations related to the diagnosis of JIA were irregular thickness of the synovial membrane and lack of soft tissue edema. Features such as extensive bone marrow edema, soft tissue edema and decreased contrast enhancement in the bone epiphyses were more commonly found in infectious arthritis [16].

The pediatric-specific MRI scoring system has been developed and validated to standardize and facilitate the assessment of disease in MRI of the musculoskeletal system. The Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) MRI in JIA working group initiated the development of a pediatric WB-MRI scoring system for JIA. This scoring system for JIA focused on the assessment of the inflammation in the joints and entheses of the body [18].

The Juvenile Arthritis MRI Scoring (JAMRIS) system has been developed and validated for the evaluation of inflammatory and destructive changes in the knees of JIA patients. It includes assessment of synovial hypertrophy, bone marrow changes, cartilage lesions and bone erosions [19, 20].

Three MRI scoring systems for TMJ [21–23] were compared and found to be sufficiently reliable in the study of Tolend et al. [24]. To reach a consensus in the MRI scoring systems for TMJ, an international, multidisciplinary expert subgroup was formed within the OMERACT and developed the TMJ-specific scoring system (JAMRIS-TMJ), which was then evaluated, with the result of the reliability of JAMRIS-TMJ being moderate to good depending on the presence of specialty and calibration differences [25]. Magnetic resonance imaging of TMJ proved to be superior to US in the management of patients with JIA not only because of the fact that MRI is sensitive to small amounts of effusion and synovitis but also it enables the assessment of BME, which is crucial as it may be the only pathology. Moreover, US of TMJ cannot detect either secondary osteoarthritis or developmental disorders (condyle flattening, mandibular ramus thinning or shortening, abnormalities of the fovea, and articular eminence) or disc morphology, and cannot evaluate its mobility [16].

Magnetic resonance imaging of the cervical spine has proven to be more applicable than X-rays as subclinical involvement is often necessary to prevent structural and irreversible damage as the majority of early lesions are reversible. In patients with JIA even early ankylosis may develop [26–28]. There are some irreversible lesions which can be detected on MRI as well as on radiography. These are erosions, dens deformations, subluxations, ankylosis, vertebral and disc hypoplasia [28–31]. In the diagnosis of atlantoaxial and subaxial subluxations [32]

radiography proves to be superior, while MRI is used to assess neural compression [30, 31]. A scoring system for evaluation of JIA in the spine in the pediatric population is not available.

The evaluation of sacroiliac joints (SIJ) is challenging and must be done by radiologists with great experience in pediatric MRI assessment. Children's immature skeleton developmental appearance may mimic pathological changes in MRI, which can lead to an inaccurate diagnosis [33–36]. For this reason the scoring system for assessing SIJ MRI in adults introduced by the ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) [37–39] needed to be adopted for the pediatric population [40]. Several updated recommendations for the definitions of SIJ findings in JIA were developed by the OMERACT Juvenile Idiopathic Arthritis MRI Working Group [41, 42] followed by publication of an atlas of MRI findings of juvenile sacroiliitis to illustrate the updated preliminary OMERACT pediatric JAMRIS scoring system for active and structural lesions [40]. Figure 1 shows MRI of sacroiliac joints with sacroiliitis.

The study of Müller et al. [43] highlights the similar problem in evaluation of MRI of the wrist in JIA. Using adult scoring systems and standard MRI sequences [44, 45] in the assessment of bone destruction in the pediatric population may cause either overstaging or understaging of JIA. For instance, bony depressions resembling erosions at the wrist may represent normal variation in children [46]. A group within the Health-Child (HeC) project and Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) MRI in JIA group published recommendations for the MRI protocol of the wrist in JIA patients, which led to facilitating wrist MRI evaluation and reducing misdiagnosis [47].

Attempts have been made to create a similar MRI summarized score for the ankle that enables discrimi-

nation between ankle arthritis in JIA from non-JIA patients with clinically suspected arthritis. The findings of Ostrowska et al. [48] confirm that MRI diagnosis of JIA remains a challenge, and with the exception of tenosynovitis, other MRI features are nonspecific for JIA, and thus the scoring system has proven inadequate.

Pharmacotherapy for JIA involves nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticosteroids (GCs), conventional and biologic disease-modifying drugs [49]. Currently, to assess the efficacy of treatment, a set of clinical and laboratory variables expressed by the American College of Rheumatology Pediatric Improvement Index (ACR, Table IV.D.1-4) [50], the Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) [51], and the ACR inactive disease criteria [52] are used. However, some clinical studies have demonstrated the effectiveness of MRI in accurately assessing the response to treatment of JIA. For example, a study by Malattia et al. [53] compared ACR pediatric response criteria with MRI features. Patients with JIA who achieved the highest level of clinical response had a significant reduction in synovitis on MRI, which was correlated with a lack of progression of structural damage.

Chronic non-bacterial osteomyelitis

Whole body MRI is one of the primary examinations used in the diagnosis as well as selection and monitoring of treatment for CNO [54]. Chronic non-bacterial osteomyelitis remains a very rare disease that mainly affects children and adolescents. Its prevalence is estimated at about 0.5–6 cases per 1,000,000 children with a female-to-male incidence ratio of 2 : 1 [55]. Chronic non-bacterial osteomyelitis manifests as osteoarticular pain, often at night, joint swelling and tenderness. In addition, generalized inflammatory symptoms such as fever, weakness and weight loss may be present [56]. Whole body MRI

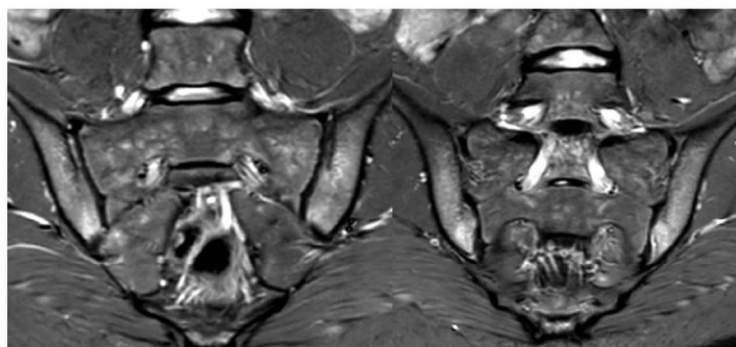


Fig. 1. Two consecutive MRI cross-sections of the sacroiliac joints in STIR sequence showing bilateral bone marrow edema (BME).

should be performed in any patient presenting with the above symptoms. This examination allows evaluation of both symptomatic and possible asymptomatic changes confirming the multifocal nature of the disease. A typical MRI change in the STIR sequence is a hyperintense focal inflammatory lesion adjacent to the growth plates of the long bones of the lower extremities and additional inflammatory lesions in the spine, pelvis, clavicle and/or sternum [57]. In addition, WB-MRI shows the distribution of inflammatory lesions, demonstrating a typical pattern of symmetrical and bilateral involvement, and provides information on disease activity and possible complications [58]. Moreover, WB-MRI can help detect asymptomatic vertebral compression, identify the optimal biopsy location or completely avoid an invasive procedure. It should be noted that patients with CNO often undergo invasive examinations such as bone biopsy to exclude neoplasms such as histiocytosis, Ewing's sarcoma, osteosarcoma, leukemia or lymphoma before a definitive diagnosis is made [59]. With the introduction of WB-MRI, bone biopsy can be avoided in many patients

in good general condition, with low elevation of acute phase proteins, involvement of multiple bones, typical radiologic findings and a favorable response to treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

First-line treatment in CNO includes NSAIDs, while corticosteroids, methotrexate, bisphosphonates, TNF- α inhibitors and IL-1 blockers can be considered second-line options, the choice of which depends on the location of the bone lesions, the presence of systemic symptoms and the patient's clinical condition. Whole body MRI is also important for treatment selection or modification, and is recommended to assess the efficacy of CNO treatment at 6 and 12 months after initiation of pharmacotherapy [60].

Juvenile idiopathic inflammatory myopathies

Juvenile idiopathic inflammatory myopathies mainly include juvenile dermatomyositis (JDM) and juvenile polymyositis. In developmental age, the estimated incidence is 0.2–0.7/100,000/year, with a female predominance (3 : 1). The typical symptom is weakness of the proximal muscles, mainly of the shoulder and pelvic girdle, back and neck muscles [3, 61]. Magnetic resonance imaging of the musculoskeletal system is considered the best imaging diagnostic method for JIIMs, as it allows accurate assessment of soft tissue abnormalities, including bone [62, 63]. In 2013, a modification of the classic criteria for the diagnosis of JDM was proposed, in which MRI was established as the recommended diagnostic method. Currently, to diagnose JDM, typical skin lesions must be present and at least three of five criteria must be met, which include MRI lesions corresponding to myositis [64]. Typical changes present on STIR and T2FS sequences include regions of edema with increased signal intensity, which correlate with myositis of the fascia and subcutaneous tissue [65]. An example of WB-MRI in a patient with suspected myopathy is presented in Figure 2. With WB-MRI, it is possible to obtain information about the extent of the inflammatory process, as well as to select an appropriate biopsy site for the collection of material for histopathological examination, which is necessary to make a confident diagnosis of JIIMs [66]. In addition, monitoring of disease activity, response to pharmacotherapy and evaluation of possible adverse events, for example in the form of sterile necrosis or fracture, is achievable [67]. Adequate treatment mainly through the administration of very high doses of corticosteroids and immunosuppressive drugs and, in the absence of satisfactory improvement, intravenous immunoglobulins is aimed at preventing muscle atrophy. Fatty muscle degeneration seen in T1-weighted MRI sequences indicates muscle damage and may accompany the chronic form of JDM [68].

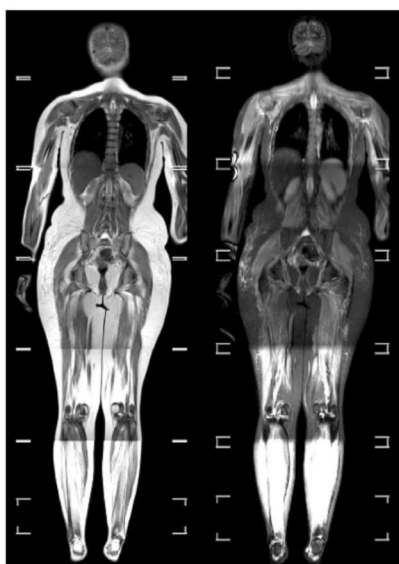


Fig. 2. Whole body MRI of a patient with suspected myopathy. On the left T2 sequence, and on the right STIR sequence. The muscles show features of diffuse signal enhancement in the STIR sequence images, suggesting the presence of an inflammatory process within them. Features of subcutaneous edema are noticeable in both arms.

Juvenile systemic sclerosis

Juvenile systemic sclerosis (JSSc) is a connective tissue disease characterized by chronic progressive fibrosis of tissues and organs. The prevalence of JSSc is approximately 3–6/million children. The clinical presentation is highly variable and can result from involvement of many systems, including musculoskeletal, respiratory, gastrointestinal, cardiovascular and very often skin. The most characteristic symptom of JSSc is Raynaud's syndrome, which occurs in up to 90% of children [69]. The diagnosis of JSSc is based on the Provisional Classification Criteria (PRES/ACR/EULAR) of Juvenile Systemic Sclerosis [70]. Magnetic resonance imaging is one of the important diagnostic tools, as it can reveal abnormalities in the skin, subcutaneous tissues and deep tissues that are part of the criteria above. Magnetic resonance imaging of both the whole body and specific anatomical regions is performed, depending on the severity of the disease and symptoms. The most common MRI findings are inflammatory infiltrates and atrophy of subcutaneous tissue. In linear sclerosis "en coup de sabre," in addition to the band-like sclerotic lesions typically involving the coronal and parietal regions of the scalp, children often have neurological symptoms, and therefore brain MRI is often performed. Myositis, fascial involvement and bone marrow edema are less common; however, MRI, particularly PDFS and STIR sequences, are also used for their identification. In addition, MRI can prove valuable in diagnosing cardiac involvement in JSSc. Furthermore, MRI appears to be particularly necessary in overlapping syndromes, which most often involve sclerosis and inflammatory myopathies [71]. Unfortunately, there is no causative treatment for JSSc, so individually targeted organ-specific treatment is used, the efficacy of which, depending on the systems involved, can be monitored by MRI.

Juvenile systemic lupus

Juvenile systemic lupus erythematosus (JSLE) is an autoimmune disease in which complex disorders of the immune system lead to a chronic inflammatory process in multiple tissues and organs [72, 73]. In children, the prevalence rate ranges from 0.36 to 0.9/100,000 children per year. Symptoms of involvement of multiple systems, including the kidneys, nervous system and hematopoietic system at the onset of the disease, are characteristic for SLE in children. Magnetic resonance imaging is useful in evaluating soft tissue inflammation, bone marrow edema and erosive bone lesions, and is the imaging modality of choice in the early diagnosis of certain complications such as bone necrosis, pathological fractures or osteomyelitis. Typical MRI changes in

JSLE include the presence of edematous tendinitis and edema of the joint capsule [74]. In addition, brain MRI remains a significant feature in JSLE, and is performed in the case of coexisting neurological symptoms even though there are no specific neuro-radiological findings that are definitive for neuropsychiatric JSLE, and imaging can be normal, even in cases with small vessel central nervous system vasculitis [75]. Magnetic resonance imaging in children indicates that white matter hyperintensity is the most commonly observed lesion in patients with abnormal MRI findings [76]. It is noteworthy that white matter lesions have also been demonstrated in some patients without neuropsychiatric SLE, suggesting that these lesions are common, and their specificity remains to be determined [77]. Magnetic resonance imaging also allows quantitative and volumetric analysis of cerebral atrophy [76]. According to the SHARE Group's 2017 guidelines, all patients with JSLE receive treatment based on hydroxychloroquine, GCs and disease-modifying drugs [78, 79]. Since juvenile systemic lupus erythematosus is a disease involving multiple organs, MRI should be widely used, not only for early diagnosis, but also to assess progression.

Artificial intelligence in magnetic resonance imaging

Artificial intelligence is a very promising tool that may also have wide application in rheumatology. Currently, more and more algorithms for evaluating MRI findings are being developed worldwide, offering potential applications in the diagnosis of rheumatologic diseases. To date, these methods have not yet found widespread use in clinical practice, but work is underway to refine and validate them for evaluating specific structures. In particular, algorithms to assess bone marrow edema in the sacroiliac joints or myositis have been created [80–83]. Artificial intelligence will certainly facilitate the work of radiologists in the future and potentially reduce the time required to describe a given examination. However, in order for it to be implemented in everyday use, it must first be tested on extensive, high-quality data sets.

Magnetic resonance imaging of either specific anatomical regions or the whole body is an important examination in the diagnosis of rheumatic diseases of developmental age.

The main disadvantages of this examination are its relatively high cost, limited availability, and duration of approximately 30–60 minutes [84]. This results in the need for sedation or general anesthesia in uncooperative children, especially those between 6 months and 6 years of age [85]. The use of anesthetics in children is associated with a potential risk of cardiorespiratory complications

and side effects [86]. Therefore, various strategies have been developed to reduce sedation in pediatric patients. These strategies include: examination preparation with MRI simulation; asleep but not sedated techniques; awake and relaxed techniques using certified child life specialists, animal-assisted therapy, a child-friendly environment and in-scan entertainment; and non-sedated MRI protocol modifications such as shorter scan time, prioritizing sequences, reducing motion artifact, noise reduction, limiting use of Gd, employing an open MRI and modifying protocols [86, 87]. The introduction of patient-specific examination protocols to obtain diagnos-

tically essential images minimizes the length of time the pediatric patient remains in the scanner [86] while application of open MRI may reduce the proportion of patients undergoing sedation due to claustrophobia [87].

Table I summarizes the described diseases and the imaging methods recommended in first line diagnostics.

Magnetic resonance imaging allows a more accurate assessment of the extent of the inflammatory process and disease activity than clinical examination alone. Magnetic resonance imaging of the musculoskeletal system is primarily a very accurate examination, which allows visualization of any anatomical region in multiple planes.

Table I. Summary of the application of MRI of the musculoskeletal system in the diagnosis of rheumatic diseases in the pediatric population.

Disease	Recommended MRI	Region of interest	Typical MRI findings
JIA	• MRI of affected joints • WB-MRI (especially in patients with polyarthritis)	• Joints (mainly: knee, wrist, ankle, hand, hip, cervical spine and temporomandibular)	• Synovitis • Tenosynovitis • Bursitis • Enthesitis • BME • Osteitis
CNO	• WB-MRI	• Bones (mainly: lower extremities, spine, pelvis, clavicle, sternum)	• Focal bone inflammatory lesions
JIIIMs	• WB-MRI	• Muscles • Subcutaneous connective tissue • Septa • Muscle fasciae	• Inflammatory lesions around individual muscles and muscle groups (myofascial distribution)
JSSc	• MRI of affected joints • WB-MRI • Heart MRI • Brain MRI	• Joints • Skin • Subcutaneous tissues • Heart • Brain	• Inflammatory lesions of soft tissues • Atrophy of subcutaneous tissue • Band-like sclerotic lesions (coronal and parietal regions of the scalp) • Myositis • Fascial involvement • BME • Synovitis • Tendinitis • Erosions • Patchy or mosaic myocardial fibrosis • Central nervous system vasculitis • White matter hyperintensity
JSLE	• MRI of affected joints • WB-MRI • Brain MRI	• Soft tissue • Joints • Bones • Brain	• Inflammatory lesions of soft tissues • BME • Erosive bone lesions • Bone necrosis • Pathological fractures • Osteomyelitis • Edematous tendinitis • Edema of the joint capsule • Small vessel central nervous system vasculitis • White matter hyperintensity • Cerebral atrophy

BME – bone marrow edema, CNO – chronic non-bacterial osteomyelitis, JIA – juvenile idiopathic arthritis, JIIIMs – juvenile idiopathic inflammatory myopathies, JSLE – juvenile systemic lupus erythematosus, JSSc – juvenile systemic sclerosis, MRI – magnetic resonance imaging, WB-MRI – whole body magnetic resonance imaging.

Conclusions

Magnetic resonance imaging allows the most accurate assessment of joints including ligaments, tendons, cartilage, nerves, blood vessels and bones, but also muscles. Although it has known limitations (costs, duration of examination, and in certain age-dependent cases the need for anesthetic intervention) it is a safe and precise imaging method that does not expose the patient to any ionizing radiation, which is particularly important in the pediatric population. It is the method of choice in the diagnosis of certain diseases, such as chronic recurrent multifocal osteomyelitis.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: No external funding.

Ethics approval: Not applicable.

Data availability: Not applicable.

References

- Zuber Z, Kania U, Krol-Zdechlikiewicz A, et al. Analysis of clinical symptoms and laboratory profiles in children with juvenile idiopathic arthritis in Malopolska Region (Poland) in the years 2007-2010. *Open Access Maced J Med Sci* 2014; 2: 56-61, DOI: 10.3889/oamjms.2014.010.
- Matuszewska G, Zaniewicz-Kaniewska K, Włodkowska-Korytkowska M, et al. Radiological imaging in pediatric rheumatic diseases. *Pol Przegl Radiol Med Nukl* 2014; 79: 51-58, DOI: 10.12659/pjr.889816.
- Papadopoulou C, Chew C, Wilkinson MGL, et al. Juvenile idiopathic inflammatory myositis: an update on pathophysiology and clinical care. *Nat Rev Rheumatol* 2023; 19: 343-362, DOI: 10.1038/s41584-023-00967-9.
- Teixeira SR, Elias J, Nogueira-Barbosa MH, et al. Whole-body magnetic resonance imaging in children: state of the art. *Radiol Bras* 2015; 48: 111-120, DOI: 10.1590/0100-3984.2014.0005.
- Østergaard M, Duer A, Møller UD, Ejbjerg B. Magnetic resonance imaging of peripheral joints in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 861-879, DOI: 10.1016/j.berh.2004.06.001.
- Sudot-Szopińska I, Mróz J, Ostrowska M, Kwiatkowska B. Magnetic resonance imaging in inflammatory rheumatoid diseases. *Reumatologia* 2016; 54: 170-176, DOI: 10.5114/reum.2016.62471.
- Narváez JA, Narváez J, De Lama E, De Albert M. MR imaging of early rheumatoid arthritis. *Radiographics* 2010; 30: 143-163, DOI: 10.1148/rg.301095089.
- Stomp W, Krabben A, Van Der Heijde D, et al. Aiming for a simpler early arthritis MRI protocol: can Gd contrast administration be eliminated? *Eur Radiol* 2015; 25: 1520-1527, DOI: 10.1007/s00330-014-3522-1.
- Eshed I, Krabbe S, Østergaard M, et al. Influence of field strength, coil type and image resolution on assessment of synovitis by unenhanced MRI – a comparison with contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2014; 25: 1059-1067, DOI: 10.1007/s00330-014-3470-9.
- Koh D, Collins DJ. Diffusion-Weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 1622-1635, DOI: 10.2214/ajr.06.1403.
- Sudot-Szopińska I, Jurik AG, Eshed I, et al. Recommendations of the ESSR Arthritis Subcommittee for the use of magnetic resonance imaging in musculoskeletal rheumatic diseases. *Semin Musculoskelet Radiol* 2015; 19: 396-411, DOI: 10.1055/s-0035-1564696.
- Kraus MS, Coblenz AC, Deshpande VS, et al. State-of-the-art magnetic resonance imaging sequences for pediatric body imaging. *Pediatr Radiol* 2023; 53: 1285-1299, DOI: 10.1007/s00247-022-05528-y.
- Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, et al. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol* 2021; 19: 135, DOI: 10.1186/s12969-021-00629-8.
- Barut K, Adrović A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile idiopathic arthritis. *Balkan Med J* 2017; 34: 90-101, DOI: 10.4274/balkan-medj.2017.0111.
- Dimitriou C, Boitsios G, Badot V et al. Imaging of juvenile idiopathic arthritis. *Radiol Clin North Am* 2017; 55: 1071-1083, DOI: 10.1016/j.rcl.2017.04.011.
- Sudot-Szopińska I, Herregods N, Doria AS, et al. Advances in musculoskeletal imaging in juvenile idiopathic arthritis. *Biomedicines* 2022; 10: 2417, DOI: 10.3390/biomedicines10102417.
- Kirkhus E, Flatø B, Riise ØR, et al. Differences in MRI findings between subgroups of recent-onset childhood arthritis. *Pediatr Radiol* 2010; 41: 432-440, DOI: 10.1007/s00247-010-1897-y.
- Panwar J, Tolend M, Redd B, 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; 51: 1350-1359, DOI: 10.1016/j.semarthrit.2021.07.017.
- Hemke R, van Rossum MAJ, Van Veenendaal M, et al. Reliability and responsiveness of the Juvenile Arthritis MRI Scoring (JAMRIS) system for the knee. *Eur Radiol* 2012; 23: 1075-1083, DOI: 10.1007/s00330-012-2684-y.
- Hemke R, Nusman CM, Van Der Heijde DMFM, 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* 2014; 35: 351-357, DOI: 10.1007/s00296-014-3108-x.
- Koos B, Tzaribachev N, Bott SM, et al. Classification of temporomandibular joint erosion, arthritis, and inflammation in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Orofac Orthop* 2013; 74: 506-519, DOI: 10.1007/s00056-013-0166-8.
- Vaid YN, Dunnivant FD, Royal SA, et al. Imaging of the temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 66: 47-54, DOI: 10.1002/acr.22177.
- Kellenberger CJ, Bucheli J, Schroeder-Kohler S, et al. Temporomandibular joint magnetic resonance imaging findings in adolescents with anterior disk displacement compared to those with juvenile idiopathic arthritis. *J Oral Rehabil* 2018; 46: 14-22, DOI: 10.1111/joor.12720.
- Tolend M, Twilt M, Cron RQ, et al. Toward establishing a standardized magnetic resonance imaging scoring system for tem-

- poromandibular joints in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70: 758–767, DOI: 10.1002/acr.23340.
25. Tolend M, Doria AS, Meyers AB, et al. Assessing the reliability of the OMERACT Juvenile Idiopathic Arthritis Magnetic Resonance Scoring System for Temporomandibular Joints (JAMRIS-TMJ). *J Clin Med* 2021; 10: 4047, DOI: 10.3390/jcm10184047.
 26. Pracoń G, Gómez MPA, Simoni P, et al. Conventional radiography and ultrasound imaging of rheumatic diseases affecting the pediatric population. *Semin Musculoskele Radiol* 2021; 25: 68–81, DOI: 10.1055/s-0041-1726014.
 27. Hemke R, Herregods N, Jaremkó JL, et al. Imaging assessment of children presenting with suspected or known juvenile idiopathic arthritis: ESSR-ESPR points to consider. *Eur Radiol* 2020; 30: 5237–5249, DOI: 10.1007/s00330-020-06807-8.
 28. Laiho K, Savolainen A, Kautiainen H, et al. The cervical spine in juvenile chronic arthritis. *Spine J* 2002; 2: 89–94, DOI: 10.1016/s1529-9430(02)00151-1.
 29. Hospach T, Maier J, Müller-Abt P, et al. Cervical spine involvement in patients with juvenile idiopathic arthritis – MRI follow-up study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014; 12: 9, DOI: 10.1186/1546-0096-12-9.
 30. Ključevšek D, Emeršič N, Toplak N, Avčin T. Clinical and MRI outcome of cervical spine lesions in children with juvenile idiopathic arthritis treated with anti-TNF α drugs early in disease course. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017; 15: 38, DOI: 10.1186/s12969-017-0173-1.
 31. Munir S, Patil K, Miller E, et al. Juvenile idiopathic arthritis of the axial joints: a systematic review of the diagnostic accuracy and predictive value of conventional MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202: 199–210, DOI: 10.2214/ajr.12.10475.
 32. Kotecki M, Gietka P, Posadzy M, Sudot-Szopińska I. Radiographs and MRI of the cervical spine in juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional retrospective study. *J Clin Med* 2021; 10: 5798, DOI: 10.3390/jcm10245798.
 33. Herregods N, Jans L, Chen M, et al. Normal subchondral high T2 signal on MRI mimicking sacroiliitis in children: frequency, age distribution, and relationship to skeletal maturity. *Eur Radiol* 2020; 31: 3498–3507, DOI: 10.1007/s00330-020-07328-0.
 34. Chauvin NA, Xiao R, Brandon TG, et al. MRI of the sacroiliac joint in healthy children. *AJR Am J Roentgenol* 2019; 212: 1303–1309, DOI: 10.2214/ajr.18.20708.
 35. Weiss PF, Brandon TG, Bohnsack JF, et al. Variability in interpretation of magnetic resonance imaging of the pediatric sacroiliac joint. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021; 73: 841–848, DOI: 10.1002/acr.24206.
 36. Herregods N, Lambert RG, Schiettecatte E, et al. Blurring and irregularity of the subchondral cortex in pediatric sacroiliac joints on T1 images: incidence of normal findings that can mimic erosions. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2022; 75: 190–197, DOI: 10.1002/acr.24746.
 37. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KGA, 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; 68: 1520–1527, DOI: 10.1136/ard.2009.110767.
 38. Maksymowych WP, Lambert RG, Østergaard M, et al. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: an update of definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1550–1558, DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215589.
 39. Lambert RG, Bakker P, Van Der Heijde D, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1958–1963, DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208642.
 40. Herregods N, Maksymowych WP, Jans L, et al. Atlas of MRI findings of sacroiliitis in pediatric sacroiliac joints to accompany the updated preliminary OMERACT pediatric JAMRIS (Juvenile Idiopathic Arthritis MRI Score) scoring system: Part II: Structural damage lesions. *Semin Arthritis Rheum* 2021; 51: 1099–1107, DOI: 10.1016/j.semarthrit.2021.07.009.
 41. Otobo TM, Conaghan PG, Maksymowych WP, et al. Preliminary Definitions for sacroiliac joint pathologies in the OMERACT Juvenile Idiopathic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (OMERACT JAMRIS-SIJ). *J Rheumatol* 2019; 46: 1192–1197, DOI: 10.3899/jrheum.181115.
 42. Otobo TM, Herregods N, Jaremkó JL, et al. Reliability of the preliminary OMERACT Juvenile Idiopathic Arthritis MRI Score (OMERACT JAMRIS-SIJ). *J Clin Med* 2021; 10: 4564, DOI: 10.3390/jcm10194564.
 43. Müller LSO, Boavida P, Avenarius D, et al. MRI of the wrist in juvenile idiopathic arthritis: erosions or normal variants? A prospective case-control study. *Pediatr Radiol* 2013; 43: 785–795, DOI: 10.1007/s00247-012-2575-z.
 44. Østergaard M, Edmonds J, McQueen F, et al. An introduction to the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (suppl_1): i3–i7, DOI: 10.1136/ard.2004.031773.
 45. Østergaard M, Peterfy C, Conaghan PG, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol* 2003; 30: 1385–1386.
 46. Müller LSO, Avenarius D, Damasio MB, et al. The paediatric wrist revisited: redefining MR findings in healthy children. *Ann Rheum Dis* 2010; 70: 605–610, DOI: 10.1136/ard.2010.135244.
 47. Avenarius D, Nusman CM, Malattia C, et al. Current status of wrist imaging in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol* 2018; 48: 801–810, DOI: 10.1007/s00247-017-4063-y.
 48. Ostrowska M, Michalski E, Gietka P, et al. Ankle magnetic resonance imaging in juvenile idiopathic arthritis versus non-juvenile idiopathic arthritis patients with arthralgia. *J Clin Med* 2022; 11: 760, DOI: 10.3390/jcm11030760.
 49. Onel K, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74: 553–569, DOI: 10.1002/art.42037.
 50. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 465–482, DOI: 10.1002/acr.20460.
 51. McErlane F, Beresford MW, Baildam E, et al. Recent developments in disease activity indices and outcome measures for ju-

- venile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2013; 52: 1941–1951, DOI: 10.1093/rheumatology/ket150.
52. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 929–936, DOI: 10.1002/acr.20497.
 53. Malattia C, Consolaro A, Pederzoli S, et al. MRI versus conventional measures of disease activity and structural damage in evaluating treatment efficacy in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 72: 363–368, DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201049.
 54. Hofmann SR, Schnabel A, Rösen-Wolff A, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis: pathophysiological concepts and current treatment strategies. *J Rheumatol* 2016; 43: 1956–1964, DOI: 10.3899/jrheum.160256.
 55. Hofmann SR, Kapplusch F, Girschick H, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): presentation, pathogenesis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15: 542–554, DOI: 10.1007/s11914-017-0405-9.
 56. Yousaf A, Muhammad S, Zoghoul S, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and its management. *Cureus* 2021; 13: e18872, DOI: 10.7759/cureus.18872.
 57. Von Kalle T, Heim N, Hospach T, et al. Typical patterns of bone involvement in whole-body MRI of patients with chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *RöFo* 2013; 185: 655–661, DOI: 10.1055/s-0033-1335283.
 58. Nico MAC, Araújo FF, Guimarães JB, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis: the role of whole-body MRI. *Insights Imaging* 2022; 13: 149, DOI: 10.1186/s13244-022-01288-3.
 59. Taddio A, Ferrara G, Insalaco A, et al. Dealing with chronic non-bacterial osteomyelitis: a practical approach. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017; 15: 87, DOI: 10.1186/s12969-017-0216-7.
 60. Roderick M, Shah R, Finn A, Ramanan AV. Efficacy of pamidronate therapy in children with chronic non-bacterial osteitis: disease activity assessment by whole body magnetic resonance imaging. *Rheumatology* 2014; 53: 1973–1976, DOI: 10.1093/rheumatology/keu226.
 61. Rider LG, Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. *J Int Med* 2016; 280: 24–38, DOI: 10.1111/joim.12444.
 62. Pachman LM, Nolan BE, DeRanieri D, Khojah A. Juvenile dermatomyositis: new clues to diagnosis and therapy. *Curr Treatm Opt Rheumatol* 2021; 7: 39–62, DOI: 10.1007/s40674-020-00168-5.
 63. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1955–1964, DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211468.
 64. Ernste FC, Reed AM. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 83–105, DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.10.017.
 65. Walker UA. Imaging tools for the clinical assessment of idiopathic inflammatory myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 656–661, DOI: 10.1097/bor.0b013e3283118711.
 66. Sudot-Szopińska I, Jacques T, Gietka P, Cotten A. Imaging in dermatomyositis in adults and children. *J Ultrason* 2020; 20: e36–e42, DOI: 10.15557/jou.2020.0007.
 67. Malartre S, Bachasson D, Mercy G, et al. MRI and muscle imaging for idiopathic inflammatory myopathies. *Brain Pathology* 2021; 31: e12954, DOI: 10.1111/bpa.12954.
 68. Malattia C, Damasio MB, Madeo A, et al. Whole-body MRI in the assessment of disease activity in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2013; 73: 1083–1090, DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202915.
 69. Rutkowska-Sak L, Gietka P, Gazda A, Kołodziejczyk B. Juvenile systemic sclerosis – observations of one clinical centre. *Reumatologia* 2021; 59: 367–372, DOI: 10.5114/reum.2021.112350.
 70. Zulian F, Woo P, Athreya BH, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 2007; 57: 203–212, DOI: 10.1002/art.22551.
 71. Idzior M, Sotnick M, Michalski E, et al. Ultrasonography, MRI and classic radiography of skin and MSK involvement in juvenile scleroderma. *J Ultrason* 2020; 20: 311–317, DOI: 10.15557/jou.2020.0054.
 72. Silva CA. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: early disease manifestations that the paediatrician must know. *Exp Rev Clin Immunol* 2016; 12: 907–910, DOI: 10.1080/1744666x.2016.1195685.
 73. Silva CA, Aikawa NE, Pereira RMR, Campos LMA. Management considerations for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients and implications on therapy. *Exp Rev Clin Immunol* 2015; 12: 301–313, DOI: 10.1586/1744666x.2016.1123621.
 74. Sudot-Szopińska I, Żelnić E, Olesińska M, et al. Update on current imaging of systemic lupus erythematosus in adults and juveniles. *J Clin Med* 2022; 11: 5212, DOI: 10.3390/jcm11175212.
 75. Natoli V, Charras A, Hahn G, Hedrich CM. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus (JSLE). *Mol Cell Pediatr* 2023; 10: 5, DOI: 10.1186/s40348-023-00161-7.
 76. Al-Obaidi M, Saunders D, Brown S, et al. Evaluation of magnetic resonance imaging abnormalities in juvenile onset neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 2449–2456, DOI: 10.1007/s10067-016-3376-9.
 77. Ainiola H, Dastidar P, Loukkola J, et al. Cerebral MRI abnormalities and their association with neuropsychiatric manifestations in SLE: a population-based study. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 376–382, DOI: 10.1080/03009740510026643.
 78. Groot N, De Graeff N, Marks SD, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1965–1973, DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211898.
 79. Trindade V, Carneiro-Sampaio M, Bonfá E, Silva CA. An update on the management of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatric Drugs* 2021; 23: 331–347, DOI: 10.1007/s40272-021-00457-z.
 80. Bressem KK, Vahldiek JL, Adams LC, et al. Deep learning for detection of radiographic sacroiliitis: achieving expert-level performance. *Arthritis Res Ther* 2021; 23: 106, DOI: 10.1186/s13075-021-02484-0.

81. Zarco P, Almodóvar R, Bueno Á, Molinero LM. Development and validation of SCAISS, a tool for semi-automated quantification of sacroiliitis by magnetic resonance in spondyloarthritis. *Rheumatology Int* 2018; 38: 1919–1926, DOI: 10.1007/s00296-018-4104-3.
82. Rzecki K, Kucybała I, Gut D, et al. Fully automated algorithm for the detection of bone marrow oedema lesions in patients with axial spondyloarthritis – feasibility study. *Biocybernetics and Biomedical Engineering* 2021; 41: 833–853, DOI: 10.1016/j.bbe.2021.05.005.
83. Fabry V, Mamalet F, Laforet A, et al. A deep learning tool without muscle-by-muscle grading to differentiate myositis from facio-scapulo-humeral dystrophy using MRI. *Diagn Interv Imaging* 2022; 103: 353–359, DOI: 10.1016/j.diii.2022.01.012.
84. Goo HW. Whole-body MRI in children: current imaging techniques and clinical applications. *Korean J Radiol* 2015; 16: 973–985, DOI: 10.3348/kjr.2015.16.5.973.
85. Karian VE, Burrows PE, Zurakowski D, et al. The development of a pediatric radiology sedation program. *Pediatr Radiol* 2002; 32: 348–353, DOI: 10.1007/s00247-001-0653-8.
86. Jaimes C, Gee MS. Strategies to minimize sedation in pediatric body magnetic resonance imaging. *Pediatr Radiol* 2016; 46: 916–927, DOI: 10.1007/s00247-016-3613-z.
87. Harrington SG, Jaimes C, Weagle KM, et al. Strategies to perform magnetic resonance imaging in infants and young children without sedation. *Pediatr Radiol* 2022; 52: 374–381, DOI: 10.1007/s00247-021-05062-3.

7. Artykuł nr 2

**Ożga Joanna, Ostrogórska Monika, Wojciechowski Wadim,
Żuber Zbigniew**

**Diagnostic Value of Whole-Body MRI in Pediatric Patients with
Suspected Rheumatic Diseases.**

Medicine 2024; 60(9):1407

2024

Praca oryginalna

7.1. Cel

Celem tego badania było zebranie i porównanie objawów klinicznych, wyników badań laboratoryjnych i MR całego ciała u pacjentów pediatrycznych hospitalizowanych z powodu podejrzenia choroby reumatycznej w Klinice Pediatrii, Reumatologii, Alergologii i Chorób Rzadkich Wojewódzkiego Szpitala Dziecięcego im. Św. Ludwika w Krakowie.

7.2. Materiał i metody

Do badania włączono 33 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Reumatologii, Alergologii i Chorób Rzadkich Wojewódzkiego Szpitala Dziecięcego im. Św. Ludwika w Krakowie w okresie od grudnia 2021 roku do kwietnia 2024 roku. Analiza opierała się na retrospektywnych danych ze szpitalnej bazy danych i obejmowała obserwacje kliniczne, wyniki badań laboratoryjnych, MR całego ciała oraz ostateczne diagnozy. Wszyscy pacjenci włączeni do badania mieli wykonane MR całego ciała z powodu podejrzenia choroby reumatycznej.

Pośród przeprowadzonych badań laboratoryjnych znalazły się podstawowe badania, takie jak morfologia krwi, glukoza, mocznik, elektrolity, parametry stanu zapalnego: OB i CRP, a także następujące testy oceniające czynność wątroby i nerek: aminotransferaza asparaginianowa (AST), aminotransferaza alaninowa (ALT), gamma glutamylotranspeptydaza (GGTP), fosfataza alkaliczna (ALP), kreatynina. Dodatkowe badania krwi obejmowały poziomy enzymów związanych z funkcjonowaniem mięśni, takich jak dehydrogenaza mleczanowa (LDH) i CK, a także testy ukierunkowane na diagnostykę chorób reumatycznych: ANA, RF, obecność HLA-B27 i HLA-Cw6.

Wszystkie badania MR całego ciała wykonano na skanerze MR o rozdzielczości 3,0 Tesli. Zastosowano instytucjonalny protokół do MR całego ciała opracowany do oceny chorób reumatycznych w populacji pediatrycznej. Obrazowanie sekwencyjne uzyskano w płaszczyźnie czołowej w sekwencjach T1FFE (T1-zależne echo gradientowe), T2TSE (T2-zależne ultraszybkie echo spinowe) i STIR.

Każde badanie zostało ocenione przez radiologa specjalizującego się w ocenie MR układu mięśniowo-szkieletowego. Ocena obejmowała następujące zmiany: obrzęk szpiku kostnego, zapalenie mięśni i zwiększoną ilość płynu w stawach, powiększenie narządów, takich jak wątroba i śledziona, oraz torbiele śródkostne.

Wszystkie dane zostały przeanalizowane przy użyciu programu Statistica 12 (StatSoft). Zastosowano metody statystyki opisowej dla wszystkich uzyskanych wyników badań laboratoryjnych i wyników uzyskanych na podstawie MR. Statystyki jakościowe obejmowały testy chi-kwadrat (testy χ^2) dla zweryfikowania istnienia istotnej statystycznie zależności między obecnością zapalenia mięśni lub obrzęku szpiku kostnego w MR a diagnozą, pozytywnym wynikiem dla HLA-B27, HLA-Cw6, ANA i obecnością gorączki lub bólu kręgosłupa. Tam, gdzie było to możliwe, wyniki MR i objawy porównano między diagnozami za pomocą testu chi-kwadrat. Test U Manna-Whitneya wykorzystano do porównania wyników CK, LDH, leukocytów oraz CRP u pacjentów pod kątem obecności obrzęku szpiku kostnego. Zależność diagnozy i wieku pacjentów zbadano za pomocą jednoczynnikowej analizy wariancji (ANOVA). Dwuczynnikowa analiza wariancji (ANOVA) została wykorzystana do porównania poziomów leukocytów oraz CRP w zależności od obecności zapalenia mięśni lub obrzęku szpiku kostnego w MR i diagnozą. Jeśli wyniki ANOVA były statystycznie istotne, stosowano korektę post-hoc Bonferroniego. Istotność statystyczną dla każdej analizy zdefiniowano na poziomie $p < 0,05$.

7.3. Wyniki

W badanej grupie 27,27% ($n = 9$) pacjentów stanowili mężczyźni, a 72,73% ($n = 24$) kobiety. Średnia wieku wynosiła $12,73 \pm 2,55$ lat. Wszyscy pacjenci zostali podzieleni na cztery grupy na podstawie rozpoznania: MIZS 9 (27,27%) pacjentów, MIMZ 7 (21,21%) pacjentów, CNO 7 (21,21%) pacjentów i inne schorzenia 10 (30,30%) pacjentów. Wśród innych chorób znalazło się zapalenie stawów związane z infekcją, twardzina, zapalenie tętnic Takayasu, guzkowe zapalenie tętnic i uszkodzenie stawów.

Najczęstszym objawem zgłaszanym przez 26 (79,79%) pacjentów był przewlekły ból lokalizujący się z największą częstotliwością w kolanach ($n = 13$), kostkach ($n = 13$), biodrach ($n = 9$) oraz odcinku lędźwiowym kręgosłupa ($n = 8$). Poranna sztywność trwająca dłużej niż godzinę została zgłoszona przez 5 (15%) pacjentów. Uogólnione zmęczenie utrzymywało się u 7 (21%) pacjentów, a utratę masy ciała odnotowano u 3 (9%) pacjentów. W badaniu fizykalnym zmniejszoną siłę mięśni stwierdzono u 11 (33%) pacjentów, z których 3 (9%) prezentowało również hipotonię. Zmiany skórne występowały u 17 (51%) pacjentów i obejmowały: rumień na twarzy lub szyi u 6 pacjentów (18%), zmiany łuszczykowe u 4 (12%) pacjentów, trądzik u 4 pacjentów (12%) i plamy typu cafe au lait u 2 pacjentów (6%). Objaw Gottrona zaobserwowano u 2 (6%) pacjentów z MIMZ, podczas gdy grudki Gottrona wystąpiły u 2 (6%)

kolejnych pacjentów z MIMZ. W badanej populacji u 8 (24,24%) pacjentów pojawiła się gorączka, zdefiniowana jako podwyższenie temperatury ciała powyżej 38 stopni Celsjusza, które wystąpiło w ciągu co najmniej dwóch kolejnych dni. Wśród pacjentów z obecnością obrzęku szpiku kostnego w badaniu MR całego ciała gorączka wystąpiła w 3 (37,50%) przypadkach, podczas gdy u pacjentów z zapaleniem mięśni w 1 (10%) przypadku. Nie stwierdzono istotnego statystycznie związku między obecnością obrzęku szpiku kostnego lub mięśni w badaniu MR całego ciała a obecnością gorączki u pacjentów ($p > 0,05$).

W analizie wyników badań laboratoryjnych wykazano wzrost parametrów zapalnych u 4 (12%) pacjentów. Podwyższone CRP zaobserwowano u 4 (12%) pacjentów, podczas gdy podwyższone OB i leukocytozę odnotowano u 3 (9%) pacjentów. Pozostałe wyniki morfologii krwi u wszystkich pacjentów mieściły się w wartościach referencyjnych dla wieku i płci. Wysokie wartości prób wątrobowych, takich jak ALT, wystąpiły u 5 (15%) pacjentów, a AST u 4 (12%) pacjentów. Poziom ALP był obniżony u 7 (21%) pacjentów. Poziom CK był podwyższony u 6 (18%) pacjentów. Poziomy glukozy, mocznika, elektrolitów, GGTP, LDH i RF mieściły się w zakresie wartości referencyjnych dla wieku u wszystkich pacjentów. Spośród 8 pacjentów z obrzękiem szpiku kostnego w MR całego ciała, 2 (25%) miało dodatni wynik w kierunku HLA-B27, jednak nie było istotności statystycznej w porównaniu między obecnością obrzęku szpiku kostnego a dodatnim wynikiem badania w kierunku HLA-B27 ($p > 0,05$). Stwierdzono statystycznie istotnie podwyższony poziom CK dla rozpoznania MIMZ ($p < 0,05$). W teście U Manna-Whitneya nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy obecnością obrzęku szpiku kostnego w MR całego ciała a poziomem leukocytów i CRP. Nie stwierdzono również istotnego statystycznie związku dla tych danych w dwuczynnikowej analizie wariancji (ANOVA), gdy dodatkowo uwzględniono rozpoznanie.

Obecność obrzęku szpiku kostnego uwidoczniono w 8 (24%) badaniach MR całego ciała, w 3 (37,50%) z nich zaobserwowano pojedynczą zmianę zapalną, natomiast w pozostałych 5 (62,50%) opisano zapalenie wieloogniskowe. Obrzęk szpiku kostnego był zlokalizowany w kończynach górnych w 5 (62,50%) badaniach, w kończynach dolnych w 3 (37,50%) badaniach a w stawach krzyżowo-biodrowych w 2 (25%) badaniach. Wieloogniskowe zapalenie mięśni uwidoczniono w 10 (30,30%) badaniach MR całego ciała. Zapalenie lokalizowało się w mięśniach kończyn górnych w 4 (40%) przypadkach, w mięśniach kończyn dolnych w 8 (80%) przypadkach, w mięśniach klatki piersiowej w 2 (20%) przypadkach oraz w mięśniach szyi w 3 (30%) przypadkach. Zwiększoną ilość płynu stawowego uwidoczniono w 9 (27,27%) badaniach MR całego ciała. Nadmierna ilość płynu

stawowego została opisana w stawach kończyn górnych w 1 (11,11%) badaniu, w stawach kończyn dolnych w 7 (77,78%) badaniach oraz w stawach krzyżowo-biodrowych w 1 (11,11%) badaniu. Torbiele śródkostne występowały w pojedynczych przypadkach i były zlokalizowane w kości udowej, biodrowej i piętowej.

W analizie zależności pomiędzy występowaniem zapalenia mięśni lub obecnością obrzęku szpiku kostnego w badaniu MR całego ciała a ustalonym rozpoznaniem stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy zapaleniem mięśni a rozpoznaniem MIZM ($p < 0,05$). Zapalenie mięśni występuje statystycznie istotnie częściej w MIZM niż w innych analizowanych rozpoznaniach. Nie stwierdzono innych istotnych zależności między pozostałymi rozpoznaniem a zapaleniem mięśni lub obecnością obrzęku szpiku kostnego w badaniu MR całego ciała.

7.4. Wnioski

Niniejsze badanie podkreśla znaczenie MR całego ciała, w korelacji z objawami klinicznymi i wynikami badań laboratoryjnych, w diagnostyce chorób reumatycznych w populacji pediatrycznej. Najczęstszym obrazem radiologicznym opisanym w tej pracy było zapalenie mięśni, obrzęk szpiku kostnego oraz nadmierna ilość płynu stawowego. U ponad połowy pacjentów wystąpił ból oraz ograniczenie ruchomości. W badaniach laboratoryjnych niewielka grupa pacjentów miała podwyższone markery stanu zapalnego lub dodatnie wyniki ANA, HLA-B27 lub HLA-Cw6. Wzrost poziomu CK był statystycznie istotnie związany z obecnością zapalenia mięśni w badaniu MR całego ciała.

7.5. Całość artykułu nr 2

Article

Diagnostic Value of Whole-Body MRI in Pediatric Patients with Suspected Rheumatic Diseases

Joanna Ożga ^{1,2,*} , Monika Ostrogórska ³ , Wadim Wojciechowski ^{2,3} and Zbigniew Żuber ^{1,2}¹ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University, 30-705 Krakow, Poland² Clinical Department of Pediatrics and Rheumatology, St. Louis Regional Specialised Children's Hospital, 31-034 Krakow, Poland³ Department of Radiology, Jagiellonian University Medical College, 31-503 Krakow, Poland

* Correspondence: ozgajoanna@outlook.com; Tel.: +48-600298383

Abstract: *Background and Objectives:* The diagnosis of rheumatic diseases in children is challenging and requires the use of advanced imaging examinations such as whole-body magnetic resonance imaging (MRI). Whole-body MRI allows visualization of bone marrow edema (BME), muscle edema, joint effusion and changes in the soft tissues surrounding the joints. The aim of this study was to collect and compare whole-body MRI findings, laboratory results and clinical manifestations of pediatric patients with suspected rheumatic disease. *Materials and methods:* In this retrospective single-center study, 33 patients who underwent whole-body MRI were included. Their age ranged from 9 to 17 years, and 24 (72.73%) of the patients were female. Patients were diagnosed as follows: juvenile idiopathic arthritis (27.27%), juvenile idiopathic inflammatory myopathies (21.21%), chronic nonbacterial osteomyelitis (21.21%) and other medical conditions (30.30%), such as arthritis associated with infection, scleroderma, Takayasu arteritis, polyarteritis nodosa and joint damage. *Results:* The most common symptom reported by 26 (79.79%) patients was pain. On physical examination, the limitation of joint mobility was examined in 17 (51.51%), swelling of the joints was observed in 12 (36.36%) patients and decreased muscle strength was noticed in 11 (33.33%) patients. An increase in the C-reactive protein (12%), erythrocyte sedimentation rate (9%), leukocyte count (9%) and creatine kinase (CK) (18%) was observed. Whole-body MRI revealed myositis (30%), joint effusion (27%) and BME (24%). The statistical analysis showed a significant relationship between myositis and the elevated CK level ($p < 0.05$). *Conclusions:* The most common symptom in the studied population was pain, while the limitation of joint mobility was found in more than half of patients. Myositis was the most commonly imaged lesion on the whole-body MRI and it was related to an increase in the CK level.

Keywords: whole-body MRI; juvenile idiopathic arthritis; juvenile idiopathic inflammatory myopathies; chronic nonbacterial osteomyelitis



Citation: Ożga, J.; Ostrogórska, M.; Wojciechowski, W.; Żuber, Z. Diagnostic Value of Whole-Body MRI in Pediatric Patients with Suspected Rheumatic Diseases. *Medicina* **2024**, *60*, 1407. <https://doi.org/10.3390/medicina60091407>

Academic Editor: Chang-Youh Tsai

Received: 30 July 2024

Revised: 21 August 2024

Accepted: 26 August 2024

Published: 28 August 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Whole-body magnetic resonance imaging (MRI) is an examination that is used to visualize the entire body in one scan while not using any ionizing radiation. There is no standard whole-body MRI protocol, as specific sequences are selected depending on the specific indications [1]. The T1-weighted, T2-weighted, and short tau inversion recovery/turbo inversion recovery magnitude (STIR/TIRM) sequences are used for establishing the diagnosis of pathological changes in the synovial membrane, subchondral bone marrow, and surrounding soft tissues [2,3].

This method's application includes diagnosis and monitoring of rheumatic diseases in children, such as juvenile idiopathic arthritis (JIA) [4], juvenile idiopathic inflammatory myopathies (JIIMs) [5], and chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) [6], as well as detection of skeletal metastases of malignant tumors in children [7].

JIA is an autoimmune, non-infectious, inflammatory joint disease of unknown etiology that begins before the age of 16, with symptoms lasting at least six weeks [8]. It is the most common rheumatic disease in children, with an estimated prevalence of 1 per 1000 children and an incidence of 2 to 28 per 100,000 pediatric population compared to nearly 10 per 100,000 pediatric population in Poland [9]. The main symptoms are non-specific and consist of chronic pain, limitation of motion and swelling of joints, mobility difficulties, recurrent fever, fatigue, weight loss and growth failure [10]. Laboratory tests performed in patients with suspicion of JIA include the complete blood count (CBC), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), antinuclear antibody test (ANA), rheumatoid factor (RF), human leukocyte antigen B27 (HLA-B27) and human leukocyte antigen Cw6 (HLA-Cw6) [11]. Each patient should also undergo essential blood tests, including the electrolytes levels, parameters to assess liver and kidney function, such as aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT) [12] and gamma-glutamyl transpeptidase (GGTP), and creatinine [13]. Imaging procedures used to diagnose and monitor the course of JIA are ultrasonography (US), X-ray, magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT), scintigraphy and positron emission tomography [14]. MRI of the musculoskeletal system has proved to be the most sensitive imaging method for diagnosis and identifying the type of JIA. It is also used to monitor the effectiveness of treatment of JIA [15], which includes nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticosteroids, and conventional and biologic disease-modifying drugs [16].

Juvenile idiopathic inflammatory myopathies (JIIMs) are heterogeneous autoimmune diseases mainly affecting muscles and skin [17]. Two major clinicopathologic groups of JIIMs are juvenile dermatomyositis (JDM) and juvenile polymyositis (JPM) [18]. The estimated incidence is 1.6–4 cases per 1,000,000 children per year [19], with a female predominance (3:1). JIIMs are characterized by weakness in proximal muscles and pathognomonic skin rashes [20], with the presence of non-specific symptoms such as muscle pain, mobility difficulties, fatigue, weight loss and recurrent fever. The hallmark cutaneous signs of DM are Gottron's papules, Gottron's sign, heliotrope rash and V-neck sign [21,22]. The relevant laboratory tests are the CBC, ESR, CRP, thyroid-stimulating hormone (TSH), electrolytes, creatinine, lactate dehydrogenase (LDH), AST, ALT, creatine kinase (CK) and aldolase levels. In addition, a fasting glucose and lipid panel should be obtained to determine the risk of diabetes or hyperlipidemia [23]. The classic criteria for the diagnosis of JDM were modified in 2013 [23], establishing MRI as the recommended diagnostic method for JIIMs, as it allows accurate assessment of soft tissue abnormalities [24,25]. The typical lesions present on the STIR sequence of MRI include edema regions with increased signal intensity, which correlate with myositis of the fascia and subcutaneous tissue [26]. Whole-body MRI provides complete information about the extent of the disease activity [27] and is used to evaluate the response to treatment and possible adverse events such as sterile necrosis or fracture [28]. The pharmacological therapy for JIIMs consists of high-dose corticosteroids, initially in combination with disease-modifying drugs like methotrexate (MTX) or cyclosporin A (CsA) [29].

Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) is an autoinflammatory bone disorder affecting children and adolescents, with the peak onset of between 7 years and 12 years of age and a female predominance [30–32]. Its prevalence is estimated at about 0.5–6 cases per 1,000,000 children [33].

Clinically, CNO manifests as bone pain, fatigue, local swelling, rarely redness and warming of the skin, associated skin symptoms (including palmoplantar pustulosis, psoriasis and acne), sometimes mildly elevated temperature and pathological fractures (usually of the affected bones) [33]. Blood inflammatory parameters, along with alkaline phosphatase (ALP) and lactate dehydrogenase (LDH), may be slightly elevated [34]. Both the Bristol and Jansson criteria include increased CRP and ESR level as well as MRI with STIR sequences showing bone marrow edema, bone proliferation, lytic areas and periosteal reaction [35,36]. Whole-body MRI in children with suspected CNO is considered to be the most sensitive imaging method as it reveals the multifocal pattern of disease as well as

silent (nonpainful) lesions [37]. Follow-up whole-body MRI is commonly performed in order to verify if the patient needs extended pharmacological treatment, which involves NSAIDs, corticosteroids, sulfasalazine, methotrexate, TNF (tumor necrosis factor) inhibitors and bisphosphonates [38,39].

Whole-body MRI is one of the imaging examinations performed in patients with suspicion of rheumatic disease. Even though it is not widely available, this imaging method may be used in all patients regardless of their age and allows clinicians to determine the valid diagnosis and monitor the disease activity. Whole-body MRI has proved to be a method of choice in the diagnosis of JIIMs and CNO, as well as in the diagnosis of neoplastic processes. The aim of this study is to collect and compare the clinical symptoms, laboratory test results and whole-body MRI findings in pediatric patients hospitalized due to suspected rheumatic disease.

2. Materials and Methods

2.1. Patients

This single-center retrospective study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and received approval from the Institutional Bioethics Committee (no. of approval: KBKA/52/O/2023, date of approval: 21 September 2023). In the study, 33 patients hospitalized in the department of pediatric rheumatology in Kraków, Poland, between December 2021 and April 2024 were included. The analysis was based on data from the hospital's database and consisted of whole-body MRI, clinical observations, results of the laboratory tests and final diagnoses. All the patients underwent initial whole-body MRI due to suspected rheumatic disease. Patients were diagnosed with JIA, JIIM, CNO, arthritis associated with infection, scleroderma, Takayasu arteritis, polyarteritis nodosa and joint damage.

2.2. Laboratory Tests

Patients underwent basic laboratory tests, including CBC, glucose, urea, electrolytes, and inflammatory parameters such as ESR and CRP, as well as the following tests assessing liver and kidney function: AST, ALT, GGTP, ALP, creatinine. Additional blood tests covered the levels of enzymes associated with muscle function, such as LDH and CK, along with tests for rheumatic diseases: ANA, RF, HLA-B27 and HLA-Cw6 presence.

2.3. MRI Protocol and Interpretation of MRI Findings

All the whole-body MRI examinations were performed on a 3.0 Tesla MRI scanner (Achieva, Philips Healthcare, Amsterdam, the Netherlands) with an 8-channel phased-array XL-torso body matrix coil. The whole-body institutional protocol developed for the assessment of rheumatic diseases in the pediatric population was used.

The position of the patient during the examination was as follows: the patient was supine, with the upper limbs positioned alongside the body. The patient remained in one position with free breathing during the whole procedure. Each examination lasted 30–40 min, depending on the patient's co-operation. Sequential imaging was obtained in the frontal plane in the T1FFE (T1-weighted gradient echo), T2TSE (T2-weighted ultra-fast spin echo) and STIR sequences.

Each examination was evaluated by a radiologist specializing in musculoskeletal MRI assessment who had more than 20 years of experience. The assessment included the following lesions: bone marrow edema (BME), myositis and the presence of synovial fluid, enlargement of organs such as the liver and spleen, and intraosseous ganglia.

2.4. Statistical Analysis

All the data were analyzed using Statistica 13.3 software (StatSoft Inc., Krakow, Poland). Descriptive statistics methods were used for all the obtained laboratory test results and MRI results. The qualitative statistics included a chi-squared test (χ^2 tests) for comparison between the presence of myositis or BME on MRI and the diagnosis, positive result for

HLA-B27, HLA-Cw6, and ANA and the presence of fever or spine pain. Where possible, the MRI findings and symptoms were compared between diagnoses with the chi-squared test. The Mann–Whitney U test was used for comparison of the CK/LDH/leukocytes/CRP level results in patients regarding the presence of BME. The diagnosis and patients' age were examined with one-way ANOVA. Two-way ANOVA was used for comparison between the leukocytes/CRP levels and both the presence of myositis or BME on MRI and the diagnosis. Post hoc Bonferroni correction was used if the ANOVA results were statistically significant. The statistical significance for each analysis was defined as $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Demographic Data

In the study group, 27.27% ($n = 9$) of patients were male, while 72.73% ($n = 24$) of patients were female. All the patients were divided into four groups based on their diagnosis: JIA—9 (27.27%) patients, JIIM—7 (21.21%) patients, CNO—7 (21.21%) patients and other medical conditions—10 (30.30%) patients. The age distribution of the study population is presented in Table 1. According to the one-way ANOVA, there were no statistically significant differences in the patients' age between the four diagnoses.

Table 1. Detailed information about the patients' age. JIA—juvenile idiopathic arthritis. JIIM—juvenile idiopathic inflammatory myopathies. CNO—chronic nonbacterial osteomyelitis.

Age	All	JIA	JIIM	CNO	Others
Mean $\pm$ SD	12.73 $\pm$ 2.55	13.00 $\pm$ 2.87	12.86 $\pm$ 3.44	11.71 $\pm$ 1.70	13.10 $\pm$ 2.23
Min	8	9	8	10	10
Max	17	17	17	15	16

3.2. Symptoms

Pain was reported by 26 (79.79%) patients, with the locations depicted in Figure 1. No statistically significant differences were found in the frequency of individual symptoms for the different diagnoses.

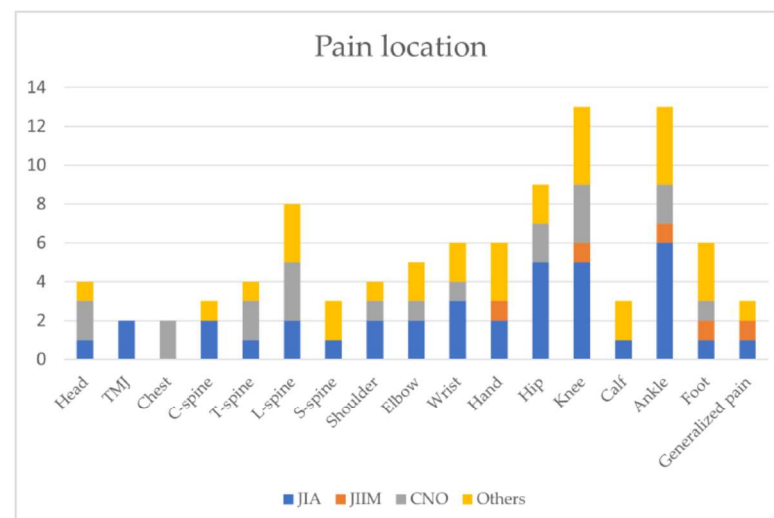


Figure 1. Graph presents the location of the pain reported by patients. TMJ—temporomandibular joint. C-spine—cervical spine. T-spine—thoracic spine. L-spine—lumbar spine. S-spine—sacral spine.

Morning stiffness lasting more than an hour and resolving after movement was reported by five (15%) patients. Generalized fatigue was present in seven (21%) patients, while weight loss was recorded in three (9%) patients. On physical examination, decreased muscle strength was noticed in 11 (33%) subjects, of whom 3 (9%) also presented hypotonia.

Skin lesions were present in 17 (51%) patients and included erythema on the face or neck in 6 patients (18%), psoriatic lesions in 4 (12%) patients, acne in 4 patients (12%) and café au lait macules in 2 patients (6%). Gottron's sign was observed in two (6%) patients with JIIM, while Gottron's papules occurred in two (6%) other patients with JIIM.

In the study population, eight (24.24%) patients developed fever, defined as an elevation of body temperature above 38 degrees Celsius that occurred during at least two consecutive days. Among the patients with BME on MRI, fever occurred in three (37.50%) cases, while in patients with myositis on MRI, it occurred in one (10%) case. There was no significant statistical relationship between either BME or myositis on MRI and the presence of fever in patients ($p > 0.05$).

3.3. Laboratory Findings

The inflammatory parameters were increased in four (12%) patients. Elevated CRP was observed in four (12%) patients, while elevated ESR and leukocytosis were noted in three (9%) patients. The other CBC results in all the patients were within the reference values for age and gender. Elevation of liver function tests such as ALT occurred in five (15%) patients and AST in four (12%) patients. ALP was decreased in seven (21%) patients. CK was elevated in six (18%) patients. The glucose, urea, electrolytes, GGTP, LDH levels and RF were within the reference values for age in all the patients.

The positive results for ANA, HLA-B27 and HLA-Cw-6 are presented in Table 2.

Table 2. Number of positive ANA, HLA-B27 and HLA-Cw6 results in patients (statistical significance between diagnosis was determined at $p < 0.05$ using chi-squared test).

Laboratory Test	Number of Positive Results					<i>p</i> -Value
	All	JIA	JIIM	CNO	Others	
ANA	11 (33.33%)	2 (22.22%)	6 (85.71%)	0	3 (30%)	$p = 0.091$
HLA-B27	5 (15.15%)	1 (11.11%)	1 (14.29%)	1 (14.29%)	2 (20%)	$p = 0.886$
HLA-Cw6	4 (12.12%)	1 (11.11%)	0	1 (14.29%)	2 (20%)	$p = 0.640$

Among eight patients with BME on MRI, two (25%) were HLA-B27 positive; however, there was no statistical significance in the statistical comparison between the presence of BME and a positive result for HLA-B27 ($p > 0.05$).

A statistically significantly elevated CK level was found for a diagnosis of JIIM ($p < 0.05$). No statistically significant relationship concerning the presence of BME and leukocytes or the CRP level was found in the Mann-Whitney U test. No statistically significant relationship was found for these data in the two-way ANOVA when diagnosis was additionally taken into account.

3.4. MRI Findings

The MRI findings are presented in Table 3.

BME was visualized on eight (24%) MRI examinations (Figure 2). On three (37.50%) of them, a single inflammatory lesion was observed, while on the remaining five (62.50%), multifocal inflammation was described. BME was localized in the upper limbs on five (62.50%) examinations, in the lower limbs on three (37.50%) examinations and in the sacroiliac joints on two (25%) examinations.

Multifocal myositis was visualized on 10 (30.30%) MRI examinations (Figure 3) and was localized in the muscles of upper limbs on 4 (40%) examinations, in the muscles of lower limbs on 8 (80%) examinations, in the chest muscles on 2 (20%) examinations and in the neck muscles on 3 (30%) examinations.

Table 3. Number of MRI examinations, with each of the MRI findings described by the radiologist (statistical significance between diagnosis was determined at * $p < 0.05$ using chi-squared test).

MRI Findings	All	JIA	JHIM	CNO	Others	<i>p</i> -Value
BME	8 (24.24%)	2 (22.22%)	0	3 (42.86%)	3 (30%)	$p = 0.288$
Myositis	10 (30.30%)	1 (11.11%)	6 (85.71%)	1 (14.29%)	2 (20%)	$p = 0.004 *$
Synovial fluid	9 (27.27%)	4 (44.44%)	2 (28.57%)	0	3 (30%)	$p = 0.260$
Liver enlargement	1 (3.03%)	0	0	1 (14.29%)	0	$p = 0.280$
Spleen enlargement	3 (9.09%)	0	0	1 (14.29%)	2 (20%)	$p = 0.352$
Intraosseous ganglia	3 (9.09%)	2 (22.22%)	0	0	1 (10%)	$p = 0.349$



Figure 2. Whole-body MRI in the STIR sequence of an 11-year-old male patient with CNO and a history of joint pain. (A) A whole-body MRI scan. (B,C) Two consecutive cross-sections of the knee joints. The signal elevation in the left tibia in the epiphyseal and metaepiphyseal zones is notable, pointed by white arrows (A–C).

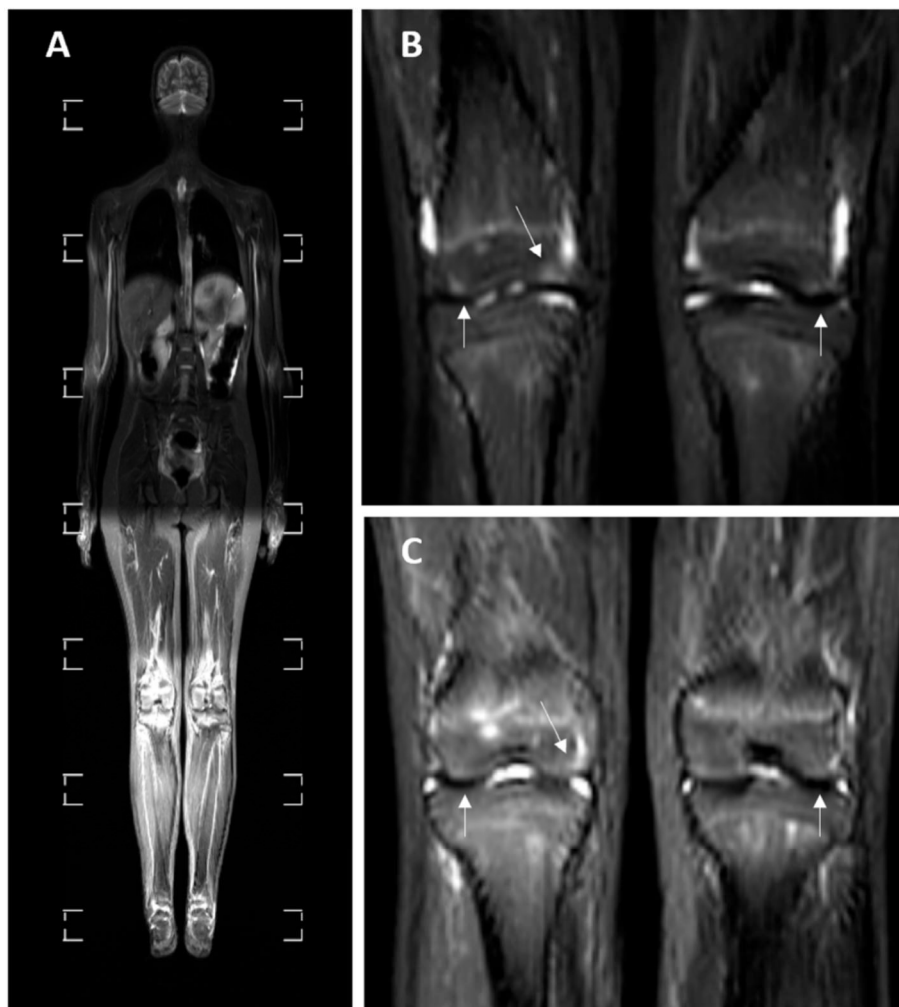


Figure 3. Whole-body MRI in the STIR sequence of a 14-year-old female patient with JIA and a history of knee joint pain. (A) A whole-body MRI scan. (B,C) Two consecutive cross-sections of the knee joints. A small amount of knee joint effusion and the signal elevation in the right femur epiphysis are notable on the images, pointed by white arrows (B,C).

Synovial fluid was visualized on nine (27.27%) MRI examinations and was localized in the joints of the upper limbs on one (11.11%) examination, in the joints of lower limbs on seven (77.78%) examinations (Figure 4) and in the sacroiliac joints on one (11.11%) examination.

Intraosseous ganglia were observed in single cases and were localized in the femur, iliac bone and calcaneus.

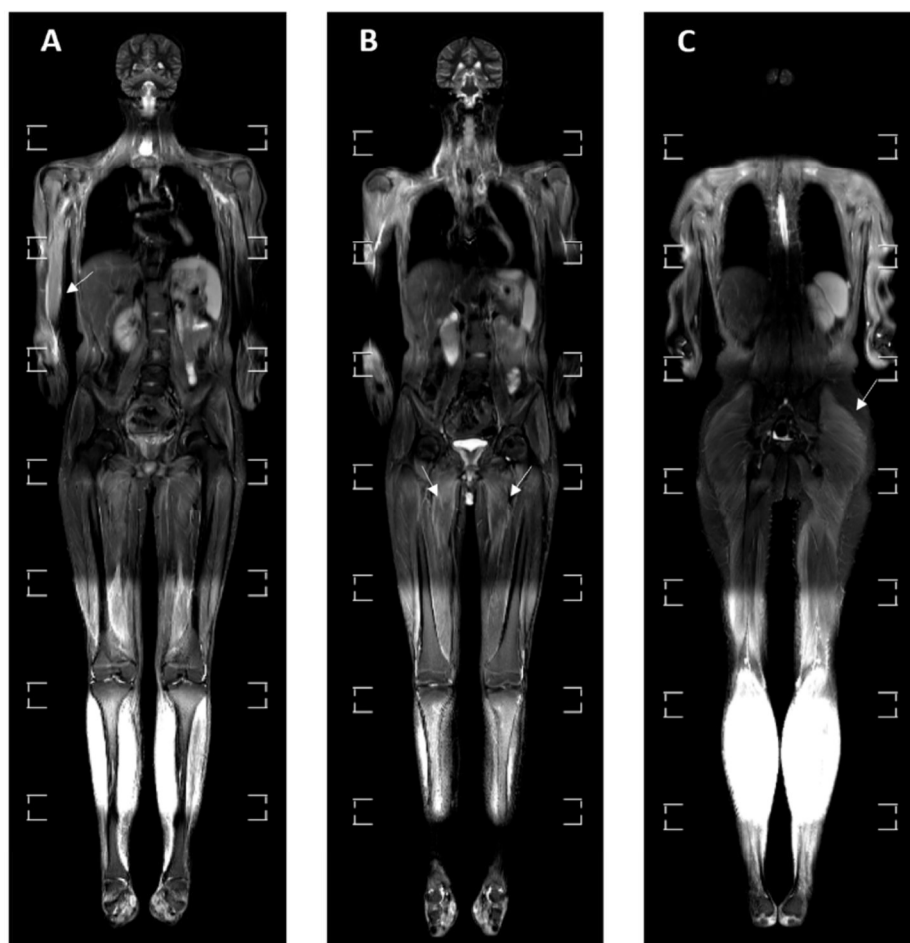


Figure 4. Three consecutive cross-sections (A–C) of the whole-body MRI in the STIR sequence of a 16-year-old male patient with JIIM and a history of muscle weakness. (A) An elevation of signal in the muscles of the right hand and forearm. (B) An elevation of signal in the adductor muscles of both thighs is visible, pointed by white arrows. (C) An elevation of signal in the left gluteus maximus muscle is notable, pointed by arrow.

In the analysis of the relationship between the occurrence of myositis or BME on MRI and the established diagnosis, there was a significant statistical relationship between myositis and the diagnosis of JIIM ($p < 0.05$). Myositis occurred statistically significantly more often in JIIM than in the other analyzed diagnoses. There were no other significant relationships between the remaining diagnosis and myositis or BME on MRI.

4. Discussion

The patients included in this study were divided into four groups in order to compare the radiological and laboratory findings with the clinical presentation of JIA, JIIM, CNO and other diseases. The most numerous group in our study were patients with a diagnosis of JIA, which is related to the fact that this is the most common rheumatic disease in

children [9]. Elevated inflammatory parameters in the blood occurred in a single patient with a diagnosis of JIA. ANA was found in two patients, and HLA-B27 and HLA-Cw6 each in one patient. Synovial fluid was found in 44.44% of JIA patients and was always accompanied by pain in the joint in which it was observed. None of the patients in this group had a completely normal whole-body MRI result. This demonstrates the importance of MRI in the diagnosis of JIA, as it cannot be excluded based on low inflammatory markers or the absence of HLA-B27 or HLA-Cw6. In 85.71% of JIIM patients, the presence of myositis was detected on whole-body MRI, confirming the examination's relevance [40]. In addition, our study demonstrated a relationship between the presence of myositis and elevated CK levels. This provides evidence that whole-body MRI accurately demonstrates muscle edema, an indication of muscle damage, of which the primary hallmark is elevated CK levels [41,42]. Whole-body MRI is the method of choice for the diagnosis of CNO [37]. In our study, in every CNO patient with confirmed BME, the lesions were multifocal and always involved the lower limbs, while in a single case, the lesions were also localized in the upper limbs.

Whole-body MRI is not necessarily performed in every patient with a suspected rheumatic disease. This is partly because of the relatively low availability of the examination, its considerable cost and the need to sedate uncooperative children [43]. For this reason, whole-body MRI is performed in our institution mainly in children who remain challenging to diagnose and present with a vague clinical picture. This explains the two main limitations, which are the size and the heterogeneity of the population included in this study, but also highlights the role of whole-body MRI as a useful examination in so-called difficult cases. It should be noted that the time period during which 33 pediatric patients underwent whole-body MRI covered 29 months, which gives an average of about 1 patient per month. As rheumatic diseases are considered rare diseases, and additionally, as mentioned above, only a particular group of patients with suspected rheumatic diseases require a whole-body MRI, this is a significant number.

As whole-body MRI is becoming increasingly available and will be increasingly used in clinical practice in the future, the database of patients who underwent the scan will expand. This will provide the opportunity for further analysis, including the relationship of the location of individual symptoms versus radiological findings. A study conducted at another medical center in Poland by Lanckoroński et al. [44] analyzed the whole-body MRIs of pediatric patients with CNO, JIA, their overlapping syndrome and non-specific arthropathy. The paper focused on radiological findings, and compared to our study, did not describe in detail the clinical symptoms and the results of laboratory tests. In addition, our study also included patients with JIIMs and other diseases that could be diagnosed by MRI. It is important to consider imaging studies as part of the patient's assessment in relationship with the clinical presentation of the disease and laboratory findings in order to avoid unnecessary treatment of incidental radiological findings [45,46].

5. Conclusions

This study highlights the importance of whole-body MRI, in relationship with clinical symptoms and the results of the laboratory tests, in the diagnosis of rheumatic diseases in the pediatric population. The most common radiological findings were myositis, BME and synovial fluid, while pain and limitation of joint mobility were found in more than a half of the patients. In the laboratory tests, a minority of patients had elevated inflammatory markers or positive results for ANA, HLA-B27 or HLA-Cw6. An increase in the CK level was statistically significantly related to the presence of myositis on whole-body MRI.

Author Contributions: Conceptualization, J.O., W.W. and Z.Ż.; Methodology, J.O., M.O. and Z.Ż.; Software, M.O.; Validation, W.W. and Z.Ż.; Data curation, Z.Ż.; Writing—original draft, J.O. and M.O.; Writing—review & editing, J.O., M.O., W.W. and Z.Ż.; Visualization, J.O.; Supervision, W.W. and Z.Ż.; Project administration, J.O. and Z.Ż. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The Institutional Bioethics Committee provided approval for the research (no. of approval: KBKA/52/O/2023, date of approval: 21 September 2023).

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The original contributions presented in the study can be directed to the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Eutsler, E.P.; Khanna, G. Whole-body magnetic resonance imaging in children: Technique and clinical applications. *Pediatr. Radiol.* **2016**, *46*, 858–872. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Østergaard, M.; Duer, A.; Møller, U.; Ejbjerg, B. Magnetic resonance imaging of peripheral joints in rheumatic diseases. *Best Pr. Res. Clin. Rheumatol.* **2004**, *18*, 861–879. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Sudoł-Szopińska, I.; Mróz, J.; Ostrowska, M.; Kwiatkowska, B. Magnetic resonance imaging in inflammatory rheumatoid diseases. *Reumatologia* **2016**, *54*, 170–176. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
4. Ciurtin, C.; Bray, T.; Choida, V.; Hall-Craggs, M.A. Whole-body MRI for juvenile idiopathic arthritis. *Lancet Rheumatol.* **2023**, *5*, e6–e8. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Castro, T.C.; Lederman, H.; Terreri, M.T.; Caldana, W.I.; Zanoteli, E.; Hilário, M.O. Whole-body magnetic resonance imaging in the assessment of muscular involvement in juvenile dermatomyositis/polymyositis patients. *Scand J. Rheumatol.* **2014**, *43*, 329–333. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Guérin-Pfiffer, S.; Guillaume-Czitrom, S.; Tammam, S.; Koné-Paut, I. Evaluation of chronic recurrent multifocal osteitis in children by whole-body magnetic resonance imaging. *Joint Bone Spine.* **2012**, *79*, 616–620. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Goo, H.W.; Choi, S.H.; Ghim, T.; Moon, H.N.; Seo, J.J. Whole-body MRI of paediatric malignant tumours: Comparison with conventional oncological imaging methods. *Pediatr. Radiol.* **2005**, *35*, 766–773. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Zaripova, L.N.; Midgley, A.; Christmas, S.E.; Beresford, M.W.; Baildam, E.M.; Oldershaw, R.A. Juvenile idiopathic arthritis: From aetopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* **2021**, *19*, 135. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
9. Zuber, Z.; Kania, U.; Krol-Zdechlikiewicz, A.; Morawska, A.; Pilc, B.; Rajska, E.; Turowska-Heydel, D.; Sobczyk, M.; Chudek, J.; Rutkowska-Sak, L. Analysis of Clinical Symptoms and Laboratory Profiles in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in Malopolska Region (Poland) in the Years 2007–2010. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* **2014**, *2*, 56–61. [\[CrossRef\]](#)
10. Boros, C.; Whitehead, B. Juvenile idiopathic arthritis. *Aust. Fam. Physician* **2010**, *39*, 630–636. [\[PubMed\]](#)
11. Thatayatikom, A.; Modica, R.; De Leucio, A. Juvenile Idiopathic Arthritis. 2023 Jan 16. In *StatPearls [Internet]*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2024. [\[PubMed\]](#)
12. Ortiz-Alvarez, O.; Morishita, K.; Avery, G.; Green, J.; Petty, R.E.; Tucker, L.B.; Malleson, P.N.; Cabral, D.A. Guidelines for blood test monitoring of methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* **2004**, *31*, 2501–2506. [\[PubMed\]](#)
13. Cafarotti, A.; Marcovecchio, M.L.; Lapergola, G.; Di Battista, C.; Marsili, M.; Basilico, R.; Di Donato, G.; David, D.; Pelliccia, P.; Chiarelli, F.; et al. Kidney function and renal resistive index in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Med.* **2023**, *23*, 759–766. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
14. Colebatch-Bourn, A.N.; Edwards, C.J.; Collado, P.; D’Agostino, M.A.; Hemke, R.; Jousse-Joulin, S.; Maas, M.; Martini, A.; Naredo, E.; Østergaard, M.; et al. EULAR-PReS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *Ann. Rheum. Dis.* **2015**, *74*, 1946–1957. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Kirkhus, E.; Flato, B.; Riise, O.; Reiser, T.; Smith, H.J. Differences in MRI findings between subgroups of recent-onset childhood arthritis. *Pediatr. Radiol.* **2011**, *41*, 432–440. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
16. Onel, K.B.; Horton, D.B.; Lovell, D.J.; Sheno, S.; Cuellar, C.A.; Angeles-Han, S.T.; Becker, M.L.; Cron, R.Q.; Feldman, B.M.; Ferguson, P.J.; et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* **2022**, *74*, 553–569. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
17. Rider, L.G.; Katz, J.D.; Jones, O.Y. Developments in the classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* **2013**, *39*, 877–904. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
18. Rider, L.G.; Shah, M.; Mamyrova, G.; Huber, A.M.; Rice, M.M.; Targoff, I.N.; Miller, F.W.; Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. The myositis autoantibody phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine* **2013**, *92*, 223–243. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
19. Meyer, A.; Meyer, N.; Schaeffer, M.; Gottenberg, J.E.; Geny, B.; Sibilia, J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: A systematic review. *Rheumatology* **2015**, *54*, 50–63. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

20. Feldman, B.M.; Rider, L.G.; Reed, A.M.; Pachman, L.M. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* **2008**, *371*, 2201–2212. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Sontheimer, R.D. Dermatomyositis: An overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. *Dermatol. Clin.* **2002**, *20*, 387–408. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Okiyama, N.; Fujimoto, M. Cutaneous manifestations of dermatomyositis characterized by myositis-specific autoantibodies. *F1000Res* **2019**, *8*, F1000. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
23. Ernste, F.C.; Reed, A.M. Idiopathic inflammatory myopathies: Current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. *Mayo Clin. Proc.* **2013**, *88*, 83–105. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Pachman, L.M.; Nolan, B.E.; DeRanieri, D.; Khojah, A.M. Juvenile Dermatomyositis: New Clues to Diagnosis and Therapy. *Curr. Treatm. Opt. Rheumatol.* **2021**, *7*, 39–62. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
25. Lundberg, I.E.; Tjälmlund, A.; Bottai, M.; Werth, V.P.; Pilkington, C.; Visser, M.; Alfredsson, L.; Amato, A.A.; Barohn, R.J.; Liang, M.H.; et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum. Dis.* **2017**, *76*, 1955–1964. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
26. Walker, U.A. Imaging tools for the clinical assessment of idiopathic inflammatory myositis. *Curr. Opin. Rheumatol.* **2008**, *20*, 656–661. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Sudoł-Szopińska, I.; Jacques, T.; Gietka, P.; Cotten, A. Imaging in dermatomyositis in adults and children. *J. Ultrason.* **2020**, *20*, e36–e42. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
28. Malartre, S.; Bachasson, D.; Mercy, G.; Sarkis, E.; Anquetil, C.; Benveniste, O.; Allenbach, Y. MRI and muscle imaging for idiopathic inflammatory myopathies. *Brain Pathol.* **2021**, *31*, e12954. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
29. Bellutti Enders, F.; Bader-Meunier, B.; Baildam, E.; Constantin, T.; Dolezalova, P.; Feldman, B.M.; Lahdenne, P.; Magnusson, B.; Nistala, K.; Ozen, S.; et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann. Rheum. Dis.* **2017**, *76*, 329–340. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
30. Ferguson, P.J.; El-Shanti, H.I. Autoinflammatory bone disorders. *Curr. Opin. Rheumatol.* **2007**, *19*, 492–498. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
31. Girschick, H.J.; Zimmer, C.; Klaus, G.; Darge, K.; Dick, A.; Morbach, H. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: What is it and how should it be treated? *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* **2007**, *3*, 733–738. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Borzutzky, A.; Stern, S.; Reiff, A.; Zurakowski, D.; Steinberg, E.A.; Dedeoglu, F.; Sundel, R.P. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatrics* **2012**, *130*, e1190–7. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Hofmann, S.R.; Kapplusch, F.; Girschick, H.J.; Morbach, H.; Pablik, J.; Ferguson, P.J.; Hedrich, C.M. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment. *Curr. Osteoporos. Rep.* **2017**, *15*, 542–554. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
34. Ata, Y.; Inaba, Y.; Choe, H.; Kobayashi, N.; Machida, J.; Nakamura, N.; Saito, T. Bone metabolism and inflammatory characteristics in 14 cases of chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* **2017**, *15*, 56. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
35. Roderick, M.R.; Shah, R.; Rogers, V.; Finn, A.; Ramanan, A.V. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)-advancing the diagnosis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* **2016**, *14*, 47. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
36. Jansson, A.; Renner, E.D.; Ramser, J.; Mayer, A.; Haban, M.; Meindl, A.; Grote, V.; Diebold, J.; Jansson, V.; Schneider, K.; et al. Classification of non-bacterial osteitis: Retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology* **2007**, *46*, 154–160. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Andronikou, S.; Kraft, J.K.; Offiah, A.C.; Jones, J.; Douis, H.; Thyagarajan, M.; Barrera, C.A.; Zouvani, A.; Ramanan, A.V. Whole-body MRI in the diagnosis of paediatric CNO/CRMO. *Rheumatology* **2020**, *59*, 2671–2680. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Hofmann, S.R.; Schnabel, A.; Rösen-Wolff, A.; Morbach, H.; Girschick, H.J.; Hedrich, C.M. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: Pathophysiological Concepts and Current Treatment Strategies. *J. Rheumatol.* **2016**, *43*, 1956–1964. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
39. Hedrich, C.M.; Hahn, G.; Girschick, H.J.; Morbach, H. A clinical and pathomechanistic profile of chronic nonbacterial osteomyelitis/chronic recurrent multifocal osteomyelitis and challenges facing the field. *Expert Rev. Clin. Immunol.* **2013**, *9*, 845–854. [\[CrossRef\]](#)
40. Malattia, C.; Damasio, M.B.; Madeo, A.; Pistorio, A.; Providenti, A.; Pederzoli, S.; Viola, S.; Buoncompagni, A.; Mattiuz, C.; Beltramo, A.; et al. Whole-body MRI in the assessment of disease activity in juvenile dermatomyositis. *Ann. Rheum. Dis.* **2014**, *73*, 1083–1090. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
41. Dalakas, M.C.; Hohlfeld, R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* **2003**, *362*, 971–982. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Iaccarino, L.; Pegoraro, E.; Bello, L.; Bettio, S.; Borella, E.; Nalotto, L.; Semplicini, C.; Sorarù, G.; Ghirardello, A.; Doria, A. Assessment of patients with idiopathic inflammatory myopathies and isolated creatin-kinase elevation. *Auto Immun. Highlights* **2014**, *5*, 87–94. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
43. Karian, V.E.; Burrows, P.E.; Zurakowski, D.; Connor, L.; Poznauskis, L.; Mason, K.P. The development of a pediatric radiology sedation program. *Pediatr. Radiol.* **2002**, *32*, 348–353. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Lanckoroński, M.; Gietka, P.; Mańczak, M.; Sudoł-Szopińska, I. Whole-Body MRI at Initial Presentation of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis, Juvenile Idiopathic Arthritis, Their Overlapping Syndrome, and Non-Specific Arthropathy. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 998. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)

45. Anupindi, S.A.; Bedoya, M.A.; Lindell, R.B.; Rambhatla, S.J.; Zelle, K.; Nichols, K.E.; Chauvin, N.A. Diagnostic Performance of Whole-Body MRI as a Tool for Cancer Screening in Children With Genetic Cancer-Predisposing Conditions. *AJR Am. J. Roentgenol.* **2015**, *205*, 400–408. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Zadig, P.; von Brandis, E.; Lein, R.K.; Rosendahl, K.; Avenarius, D.; Ording Müller, L.S. Whole-body magnetic resonance imaging in children-how and why? A systematic review. *Pediatr. Radiol.* **2021**, *51*, 14–24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

8. Artykuł nr 3

Ożga Joanna, Ostrogórska Monika, Wojciechowski Wadim,

Żuber Zbigniew

Single-centre analysis of magnetic resonance imaging of sacro-
iliac joints in a pediatric population

Journal of Clinical Medicine 2024; 13(23):7147

2024

Praca oryginalna

8.1. Cel

Głównym celem tego badania była ocena przydatności rezonansu magnetycznego stawów krzyżowo-biodrowych w diagnostyce chorób reumatycznych u pacjentów pediatrycznych poprzez analizę związku pomiędzy obecnością obrzęku szpiku kostnego w MR SKB a markerami stanu zapalnego, takimi jak podwyższona liczba leukocytów, CRP lub OB, a także obecnością HLA-B27 i HLA-Cw6, ANA i RF.

8.2. Materiał i metody

Niniejsze jednośrodkowe badanie retrospektywne objęło 152 pacjentów pediatrycznych hospitalizowanych w okresie od listopada 2021 roku do czerwca 2024 roku w Klinice Pediatrii, Reumatologii, Alergologii i Chorób Rzadkich Wojewódzkiego Szpitala Dziecięcego im. Św. Ludwika w Krakowie. Kryterium włączenia do badania było przeprowadzenie u pacjenta badania MR stawów krzyżowo-biodrowych, którego wynik zamieszczono w szpitalnej bazie danych. Dodatkowo do analizy włączono dane uzyskane z obserwacji klinicznych, wyników badań laboratoryjnych oraz postawione diagnozy.

Ocena kliniczna pacjenta obejmowała między innymi ocenę zajęcia stawów poprzez użycie stworzonej przez badaczy znormalizowanej skali. W skali tej pacjent otrzymywał punkt za obecność bólu, obrzęku oraz ograniczenie ruchomości w każdym stawie. Minimalny wynik, jaki można było uzyskać wynosił zero punktów, natomiast maksymalny dwieście dwanaście punktów. Skala oceny zajęcia stawów pozwalała na rozróżnienie strony, po której zajęte były stawy oraz tego, czy było to zajęcie osiowe czy obwodowe.

Badania laboratoryjne wykonane u pacjentów obejmowały morfologię krwi, parametry stanu zapalnego, takie jak OB i CRP. Każdy pacjent przeszedł testy oceniające funkcje wątroby i nerek, takie jak AST, ALT, GGTP, ALP, kreatynina, a także funkcje mięśni: LDH i CK. Ze względu na specyficzny profil pacjentów przeprowadzono również badania w kierunku chorób reumatycznych, na które składały się ANA, RF, obecność HLA-B27 i HLA-Cw6.

U pacjentów wykonano badanie MR stawów krzyżowo-biodrowych z podaniem środka kontrastowego z powodu podejrzenia obecności procesu zapalnego. Badania wykonano zarówno na skanerze MR o niskim natężeniu pola magnetycznego 0,4 Tesli (102 badania (67,11%)), jak i na skanerze MR o wysokim natężeniu pola 3,0 Tesli (50 badań (32,89%)). Zastosowano zoptymalizowany protokół opracowany do oceny MR stawów krzyżowo-

biodrowych w populacji pediatrycznej. Skanery zostały ustawione tak, aby uzyskać skany w płaszczyźnie strzałkowej i ukośnej płaszczyźnie zaplanowanej jako płaszczyzna równoległa do linii narysowanej między tylnymi krawędziami pierwszego i drugiego kręgu krzyżowego. Badania MR wykonano w sekwencjach T1FFE, T2TSE i STIR.

Wszystkie badania zostały opisane przez radiologa z doświadczeniem w ocenie MR układu mięśniowo-szkieletowego. Przegląd koncentrował się na identyfikacji obrzęku szpiku kostnego, zwężenia szpary stawowej oraz obecności płynu stawowego lub nadżerek.

Obrzęk szpiku kostnego zdefiniowano, zgodnie z kryteriami klasyfikacji ASAS, jako widoczne w sekwencji STIR obszary hiperintensywne, które występują na co najmniej dwóch kolejnych przekrojach MR SKB lub więcej niż jedna zmiana jest obecna na jednym przekroju MR SKB. Zmiany musiały być wyraźnie widoczne i zlokalizowane w typowym obszarze anatomicznym, jakim jest warstwa podchrzęstna kości [27, 33-36].

Do statystycznej analizy użyto programu Statistica 13.3 (StatSoft). Wszystkie dane zostały przeanalizowane z uwzględnieniem diagnozy MIZS oraz obecności zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na obrazach MR. Metody statystyki opisowej zostały zastosowane dla wyników badań laboratoryjnych i wyników uzyskanych w badaniu MR SKB. Statystyki jakościowe obejmowały testy chi-kwadrat (testy χ^2) dla zweryfikowania istotności statystycznej różnic w uzyskanych wynikach w zależności od płci, przewlekłego bólu kręgosłupa, wyników HLA-B27, HLA-Cw6, RF oraz ANA, obecności nadżerek lub zwężenia szpary stawowej, a także obecności zapalenia stawów. Poziom korelacji liczby leukocytów, OB i CRP z wiekiem został określony za pomocą analizy regresji liniowej. Test U Manna-Whitneya wykorzystano do porównania wieku oraz wskaźników zapalnych u pacjentów pod kątem obecności obrzęku szpiku kostnego. Równoczesną zależność obecności zarówno zapalenia stawów, jak i obrzęku szpiku kostnego oraz wiek pacjentów zbadano za pomocą ANOVA. Jeśli wyniki ANOVA były istotne statystycznie, zastosowano korektę post-hoc Bonferroniego. Istotność statystyczną dla każdej analizy zdefiniowano na poziomie $p < 0,05$.

8.3. Wyniki

Badana populacja składała się z 88 (57,89%) kobiet i 64 (42,11%) mężczyzn. Średni wiek pacjentów wynosił $13,91 \pm 2,97$ lat przy minimalnej liczbie lat wynoszącej 5 i maksymalnej wynoszącej 17. Większość pacjentów spełniała kryteria ILAR [37] dotyczące rozpoznania MIZS - 91 (59,87%), z czego 54 (59,34%) stanowiły kobiety. Podział na podtypy

MIZS był następujący: u 36 (39,56%) pacjentów zdiagnozowano MIZS z zapaleniem przyczepów ścięgien, u 30 (32,97%) pacjentów MIZS o początku nielicznostawowym, u 18 (19,78%) pacjentów postać seronegatywną wielostawową MIZS, u 6 (6,59%) pacjentów łuszczykowe młodzieńcze zapalenie stawów a u 1 (1,1%) pacjenta postać układową MIZS. Populację podzielono na trzy grupy, biorąc pod uwagę rozpoznanie MIZS i obecność zapalenia SKB w badaniu MR. Pierwsza grupa obejmowała pacjentów z MIZS i obecnością obrzęku szpiku kostnego w SKB, druga pacjentów z MIZS i brakiem obrzęku szpiku kostnego w SKB, a trzecia pacjentów bez MIZS ani obrzęku szpiku kostnego w SKB. Grupa 3 składała się z pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów ILAR [37] do rozpoznania MIZS po wykonaniu badań laboratoryjnych i MR SKB. Część pacjentów z tej grupy, ze względu na obecność bólu stawów, obrzęku i/lub ograniczonej ruchomości stawów, została wypisana ze szpitala z zaleceniem pozostawania pod opieką poradni reumatologicznej i ortopedycznej. Grupa 1 składała się z 36 (23,68%) pacjentów; Grupa 2 z 55 pacjentów (36,18%) i Grupa 3 z 61 pacjentów (40,13%). Średni wiek w każdej grupie był następujący: 13,69 $\pm$ 3,26 lat (Grupa 1); 14,22 $\pm$ 2,85 lat (Grupa 2); 13,77 $\pm$ 2,92 lat (Grupa 3). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wieku pacjentów ani rozkładzie płci między grupami.

Objawem najczęściej zgłaszanym przez pacjentów był przewlekły ból występujący w którymkolwiek ze stawów. Został on zgłoszony przez 128 pacjentów (84,21%), z których 40 (31,25%) zgłosiło przewlekły ból kręgosłupa. Przewlekły ból kręgosłupa zgłosiło 17 (47,22%) pacjentów w Grupie 1, 10 (18,18%) pacjentów w Grupie 2 i 13 (21,37%) pacjentów w Grupie 3. Pacjenci z MIZS i obecnością obrzęku szpiku kostnego w stawach krzyżowo-biodrowych (Grupa 1) istotnie statystycznie częściej zgłaszali przewlekły ból kręgosłupa niż pozostali badani pacjenci. Ból był częściej zlokalizowany w kończynach dolnych (101 przypadków) niż w kończynach górnych (35 przypadków). Badanie fizykalne wykazało poszerzenie obrysów stawów u 43 (28,29%) pacjentów zlokalizowane w kończynach dolnych u 28 pacjentów i u 19 pacjentów w kończynach górnych. Ograniczenie ruchomości stawów zaobserwowano u 61 (40,13%) pacjentów, które w 48 przypadkach dotyczyło stawów kończyn dolnych, a w 14 przypadkach stawów kończyn górnych. Dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy odnotowano u 12 (7,89%) pacjentów.

Wyniki badań laboratoryjnych wykazały podwyższenie parametrów stanu zapalnego, takich jak CRP, OB lub leukocyty u 31 (20,39%) pacjentów (Grupa 1 - 9 pacjentów (25%); Grupa 2 - 11 pacjentów (20%); Grupa 3 - 11 pacjentów (18,03%)). CRP było podwyższone u 17 (11,18%) pacjentów, a OB u 13 (8,55%) pacjentów, podczas gdy leukocytoza występowała

u 15 (9,87%) pacjentów. Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji między wiekiem pacjentów a poziomem parametrów zapalnych w żadnej z grup. Trombocytozę odnotowano u 4 (2,63%) pacjentów. Podwyższenie poziomu ALT wystąpiło u 31 (20,39%) pacjentów, AST u 36 (23,68%) pacjentów i GGTP u 13 (8,55%) pacjentów. Poziom kreatyniny był powyżej normy u 18 pacjentów (11,84%). Poziom ALP był obniżony u 4 (2,63%) pacjentów i podwyższony u 71 (46,71%) pacjentów. Poziom LDH był podwyższony u 5 (3,29%) pacjentów, podczas gdy CK mieściło się w granicach wartości referencyjnej w całej badanej populacji.

Poszczególne wyniki badań wykonanych w związku z podejrzeniem choroby reumatycznej wykazały dodatni wynik ANA u 40 pacjentów (26,32%), HLA-B27 u 60 (39,47%) oraz HLA-Cw6 u 29 pacjentów (19,08%). Ponadto poziom RF był podwyższony tylko u 1 (0,66%) pacjenta, który nie spełniał kryteriów diagnostycznych MIZS. W Grupie 2 było istotnie statystycznie więcej pacjentów z dodatnim wynikiem ANA niż w pozostałych dwóch grupach, natomiast nie było takich zależności dla dodatnich wyników RF, HLA-B27 i HLA-Cw6.

Na podstawie przeprowadzonych badań MR SKB w 36 (23,68%) przypadkach stwierdzono obrzęk szpiku kostnego, w 7 (4,61%) przypadkach przebyte zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, a pozostałe 88 (57,89%) badań było prawidłowych. Obrzęk szpiku kostnego opisano u 17 pacjentów (42,5%) z przewlekłym bólem kręgosłupa w wywiadzie. W 23 (63,89%) przypadkach obrzęk szpiku kostnego był zlokalizowany obustronnie. Rozlany obrzęk szpiku kostnego opisano w 12 (33,33%) przypadkach, a w pozostałych 24 (66,67%) przypadkach dyskretny. Ponadto zwężenie szpary stawowej wystąpiło u 10 (27,78%) pacjentów, a obecność nadżerek i płynu stawowego po równo w 7 (19,44%) przypadkach każde.

8.4. Wnioski

Podsumowując, rezonans magnetyczny stawów krzyżowo-biodrowych umożliwia wczesne rozpoznanie zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych nawet przed wystąpieniem pierwszych objawów klinicznych. Wczesna identyfikacja zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych ma kluczowe znaczenie, ponieważ umożliwia włączenie odpowiedniego leczenia, a tym samym lepsze kontrolowanie procesu zapalnego, potencjalnie zapobiegając dalszemu uszkodzeniu stawów i poprawiając długoterminowe wyniki pacjentów. Objawem klinicznym

związanym z obecnością obrzęku szpiku kostnego w stawach krzyżowo-biodrowych jest przewlekły ból kręgosłupa. Objaw ten powinien stanowić wskazanie do pilnego skierowania pacjenta na badanie rezonansu magnetycznego stawów krzyżowo-biodrowych. Wyniki rezonansu magnetycznego sugerujące aktywny stan zapalny w stawach krzyżowo-biodrowych u dzieci nie wykazują związku z podwyższeniem wskaźników stanu zapalnego lub dodatnimi wynikami RF, HLA-B27, HLA-Cw6 i ANA. Niemniej jednak, dodatni wynik ANA występuje statystycznie istotnie częściej u pacjentów z MIZS, ale bez zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych. Powyższe wyniki wskazują, że rezonans magnetyczny jest czułym narzędziem w wykrywaniu wczesnego zapalenia stawu krzyżowo-biodrowego u dzieci.

8.5. Całość artykułu nr 3

Article

Single-Centre Analysis of Magnetic Resonance Imaging of Sacroiliac Joints in a Paediatric Population

Joanna Ożga ^{1,2,*}, Monika Ostrogórska ³, Wadim Wojciechowski ^{2,3} and Zbigniew Żuber ^{1,2}

¹ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University, Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Krakow, Poland

² Clinical Department of Pediatrics and Rheumatology, St. Louis Regional Specialised Children's Hospital, Strzelecka 2, 31-503 Krakow, Poland

³ Department of Radiology, Jagiellonian University Medical College, Botaniczna 3, 31-503 Krakow, Poland

* Correspondence: ozgajoanna@outlook.com; Tel.: +48-600298383

Abstract: **Background:** Sacroiliitis in children is usually connected with one of the subtypes of juvenile idiopathic arthritis (JIA), such as enthesitis-related arthritis, psoriatic arthritis, or undifferentiated arthritis. The main diagnostic method is magnetic resonance imaging (MRI) of the sacroiliac joints, which can reveal bone marrow edema (BME) as a sign of an active inflammation process. This research aimed to retrospectively investigate the associations between the clinical presentation, laboratory test results, and MRI results of the sacroiliac joints of children. **Methods:** A total of 152 paediatric patients who underwent MRI of the sacroiliac joints were included in this single-centre study. The mean age of patients was 13.91 ± 2.97 , while the female-to-male ratio was 1.36:1. JIA diagnosis was confirmed in 91 (59.87%) patients. **Results:** The main symptom reported by 128 (83.21%) patients was chronic pain, while in another 40 (31.25%) patients, it was chronic back pain. Patients with arthritis and BME in the sacroiliac joints were more likely to report chronic back pain, while patients with JIA but without BME in the sacroiliac joints were often positive for anti-nuclear antibodies (ANA). The widening of any joint contour was observed in 43 (28.29%) patients, and reduced joint mobility was observed in 61 (40.13%). Elevation of inflammatory blood parameters occurred in 31 (20.39%) patients, but this was not statistically related to BME presence in the sacroiliac joints. Radiological findings included BME ($n = 36$; 23.68% of examinations), joint space narrowing ($n = 10$; 27.78% of examinations), erosions ($n = 7$; 19.44% of examinations), and joint fluid ($n = 7$; 19.44% of examinations). There was a statistically significant relationship between the presence of BME in the sacroiliac joints and all of the above radiological findings. **Conclusions:** The radiological findings of MRI of the sacroiliac joints are significantly statistically related to chronic back pain in patients, while there is no relationship between any inflammatory blood parameter and the presence of BME.

Keywords: sacroiliac joints; MRI; sacroiliitis; juvenile idiopathic arthritis; bone marrow edema



Citation: Ożga, J.; Ostrogórska, M.; Wojciechowski, W.; Żuber, Z. Single-Centre Analysis of Magnetic Resonance Imaging of Sacroiliac Joints in a Paediatric Population. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 7147. <https://doi.org/10.3390/jcm13237147>

Academic Editor: Eugen Feist

Received: 7 November 2024

Revised: 22 November 2024

Accepted: 22 November 2024

Published: 26 November 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common rheumatic disease in children, with a prevalence of approximately one in a thousand and an incidence between two and twenty-eight per hundred thousand children [1]. JIA is defined by the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) as chronic arthritis of unknown origin lasting for at least six weeks and beginning before the age of 16 years [2]. The main symptoms of JIA include chronic pain, limitation of motion and swelling of the joints, mobility difficulties, recurrent fever, fatigue, weight loss, and growth failure [3]. There are seven mutually exclusive subtypes of JIA, defined based on clinical presentation and laboratory and radiological test results. Sacroiliitis encompasses three subtypes of JIA: enthesitis-related arthritis (ERA), psoriatic arthritis (PsA), and undifferentiated arthritis. These three JIA subtypes may alternatively be referred to as juvenile spondyloarthropathies

(JSpA). Children with JSpA have varying degrees of enthesitis symptoms and arthritis with axial joint involvement [2].

Sacroiliitis is an inflammation of the sacroiliac joints, and its first symptom is usually a specific pain localised in the lower back that can extend down the legs [4] when patients are sitting down, walking for long periods of time, climbing stairs, or laying on the affected side [5,6]. However, this chronic back pain is not often present in children [7–9]. For this reason, to properly assess a patient's condition, it is essential to perform imaging procedures such as magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT), or X-ray [10]. MRI of the sacroiliac joints is the most sensitive method for detecting the early onset of sacroiliitis [11] and consequently administering the proper treatment before the occurrence of irreversible joint destruction.

The aim of this study was to evaluate whether MRI of the sacroiliac joints is able to facilitate the diagnosis of rheumatic disease in paediatric patients and to determine whether these findings correlate with blood inflammatory markers such as elevated leucocyte count, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), human leucocyte antigen (HLA) class I molecule B27 and Cw6, anti-nuclear antibodies (ANA), and rheumatoid factor (RF).

2. Materials and Methods

2.1. Patients

In this single-centre retrospective study, 152 paediatric patients hospitalised between November 2021 and June 2024 in the Department of Paediatric Rheumatology in Kraków, Poland, who underwent MRI of the sacroiliac joints were included. The main inclusion criterion was the performance of MRI of the sacroiliac joints. The criteria for MRI assessment was the presence of chronic back pain but also a positive family history of arthritis or psoriasis and the presence of uveitis. The analysis was based on previously anonymized data from the hospital's database and consisted of MRI of the sacroiliac joints, clinical observations, laboratory tests results, and final diagnosis. The research was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and obtained approval from the Institutional Bioethics Committee (No. of approval: KBKA/52/O/2023, date of approval: 21 September 2023).

2.2. Scale for Assessment of Joint Involvement

To assess joint involvement in patients, the researchers introduced a standardised scale. The scale for assessment of joint involvement considers the presence of pain, swelling, and limitation of motion (LOM) in each joint. The patient receive one point for the presence of each of these features. However, there are the following exceptions: in the peripheral joints, only pain and swelling were assessed in the sternoclavicular joints; a common point for LOM was given for the acromioclavicular and shoulder joints; and in the hip joints, points were only given for pain and LOM. Additionally, regarding axial involvement, one point was given for pain in each of the sacroiliac joints, while in the cervical, thoracic, and lumbar spine, one point was given for pain and one for LOM without differentiating between the sides. The minimum score that can be obtained on this scale is zero points while the maximum is two hundred and twelve points. The scale for the assessment of joint involvement also distinguishes between the side on which the joints are involved and whether it is axial or peripheral involvement. An image depicting the whole scale for the assessment of joint involvement is provided in Supplemental Materials. Based on this, a shortened version of the table depicting the scale for the assessment of joint involvement summarised for all patients was produced and used to present the final results.

2.3. Laboratory Tests

The laboratory tests performed on patients included CBC and assessments of inflammatory parameters such as ESR and CRP. Each patient also underwent tests assessing liver and kidney function such as AST, ALT, GGTP, ALP, and creatinine, as well as those

assessing muscle function, such as LDH and CK. Due to the specific profile of patients, tests for rheumatic diseases were also conducted, including those testing for ANA, RF, HLA-B27, and HLA-Cw6 presence.

2.4. MRI Protocol and Interpretation of MRI Findings

All patients underwent initial sacroiliac MRI with contrast media administration due to suspected rheumatic disease. Examinations were performed on both a 0.4 Tesla MRI scanner (Fujifilm, APERTO Lucent) and a 3.0 Tesla MRI scanner (Achieva, Philips Healthcare). Of the examinations performed, 102 (67.11%) were conducted with the 0.4 Tesla MRI scanner, while the remaining 50 (32.89%) examinations were conducted with the 3.0 Tesla MRI scanner. The institutional protocol developed for the assessment of MRI of the sacroiliac joints in the paediatric population was used. In lower-field-intensity MRI, an optimized protocol was used to adjust scanning parameters in order to obtain the highest possible image quality. The patients remained in one position with free breathing during the whole procedure. The scanners were adjusted to obtain the scans in the sagittal plane and in the oblique coronal plane, determined to be a plane parallel to the line drawn between the posterior edges of the S1 and S2 vertebrae (Figure 1). MRI examinations were acquired in T1FFE (T1-weighted gradient echo), T2TSE (T2-weighted ultra-fast spin echo), and STIR (short tau inversion recovery, also known as T2-weighted sensitive to water) sequences.

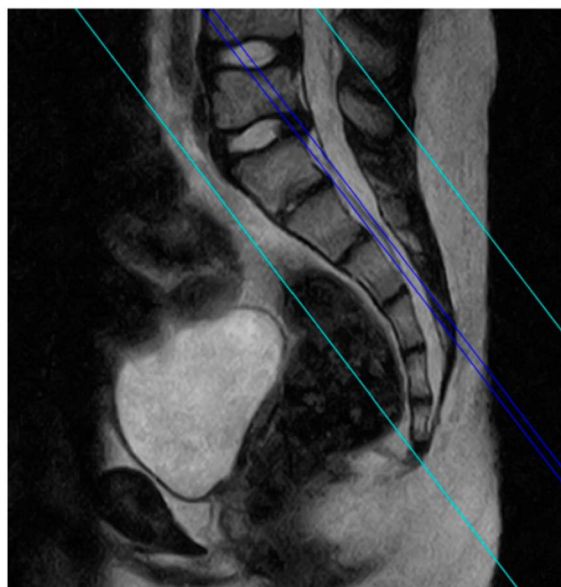


Figure 1. MRI examination of the sacroiliac joints of a 10-year-old male patient conducted using a 0.4 Tesla scanner in T2-weighted sequence presenting the appropriate position to acquire the relevant slices of the examined joints.

All examinations were analysed by a radiologist with over 20 years of expertise in musculoskeletal MRI. The review focused on identifying bone marrow edema (BME), joint space narrowing, and the presence of synovial fluid or erosions.

BME was defined, in accordance with the ASAS classification criteria, via the presence of visible-on-STIR-sequence hyperintense areas in the sacral interforaminal bone marrow (brighter areas). Sacroiliitis can be diagnosed if more than one BME lesion is present on a single MRI slice or when it is present on at least two consecutive MRI slices. The

lesions must be clearly visible and located in a typical anatomical area, i.e., subchondral bone [12–16].

3. Statistical Analysis

All data were analysed using Statistica 13.3 (StatSoft). All data were considered for patient groups regarding JIA diagnosis and the presence of sacroiliitis on the MRI scans. Descriptive statistics methods were used for all obtained laboratory test results and MRI results. Qualitative statistics included chi-squared tests (χ^2 tests) for comparison according to sex, the presence of chronic back pain, HLA-B27/HLA-Cw6/RF/ANA results, the presence of erosion or joint space narrowing, and the presence of arthritis. The correlation of leucocyte, ESR, and CRP levels with age was verified by linear regression analysis. The Mann–Whitney U test was used for comparison according to age and leucocytes/ER/CRP results in patients regarding the presence of BME. The presence of both arthritis and BME and patient age were examined with ANOVA. Post-hoc Bonferroni correction was used if the ANOVA results were statistically significant. The statistical significance for each analysis was defined as $p < 0.05$.

4. Results

4.1. Demographic Data

The studied population consisted of 88 (57.89%) females and 64 (42.11%) males. The mean age of patients was 13.91 ± 2.97 , with a minimum value of 5 and a maximum of 17 years. The majority of patients (91, 59.87%) fulfilled the ILAR criteria [2] for the diagnosis of JIA, of which 54 (59.34%) were female. The division into JIA subtypes was as follows: thirty-six (39.56%) patients were diagnosed with ERA, thirty (32.97%) with oligoarticular JIA, eighteen (19.78%) with seronegative polyarticular JIA, six (6.59%) with juvenile psoriatic arthritis, and one (1.1%) with systemic-onset JIA. The population was divided into three groups taking into consideration JIA diagnosis and the presence of sacroiliitis on the MRI scans. The first group included patients with JIA and BME presence in the sacroiliac joints, while the second included patients with JIA and an absence of BME in the sacroiliac joints, and the third included patients without JIA or BME in the sacroiliac joints. Group 3 consisted of patients who did not meet the ILAR criteria [2] for the diagnosis of JIA after laboratory tests and MRI of the sacroiliac joints. Some of the patients in this group, due to the presence of joint pain, swelling, and/or reduced joint mobility, were discharged from hospital with recommendations to remain under the supervision of the rheumatology and orthopaedic clinics. There were no patients without arthritis with the presence of BME in the sacroiliac joints. Group 1 consisted of 36 (23.68%) patients, Group 2 of 55 patients (36.18%), and Group 3 of 61 patients (40.13%). The mean age in each group was as follows: 13.69 ± 3.26 (Group 1); 14.22 ± 2.85 (Group 2); 13.77 ± 2.92 (Group 3). There were no statistically significant differences in patient age nor sex distribution between the groups.

4.2. Clinical Presentation

The symptom reported by patients most frequently in 128 (84.21%) cases was chronic pain in any of the joints, while chronic back pain was reported by 40 (31.25%) of these patients. Chronic pain was defined as pain lasting longer than 12 weeks that has not discontinued, even after the healing of the initial injury or underlying cause of the acute pain. Chronic back pain was reported by 17 (47.22%) patients in Group 1, 10 (18.18%) patients in Group 2, and 13 (21.37%) patients in Group 3. Patients with arthritis and the presence of BME in the sacroiliac joints (Group 1) were statistically significantly more likely to report chronic back pain than other studied patients. Pain was more frequently localised in the lower limbs (101 cases) than in the upper limbs (35 cases). Physical examination revealed the widening of any joint contour in 43 (28.29%) patients, which was localised in the lower limbs of 28 patients and in the upper limbs of 19 patients. Reduced joint mobility was observed in 61 (40.13%) patients, and in 48 cases, this involved the joints of the lower

limbs, while in 14 cases, it involved the joints of the upper limbs. Detailed results of the joint assessment using the standardised scale for the assessment of joint involvement are presented in Tables 1–4. The tables present the number of patients with involvement (i.e., pain, swelling, or limitation of motion (LOM)) of at least one of the peripheral joints (with a distinction between the right and left side) or the axial joints, along with information on the total number of patients with at least one of the joints impaired in the last row. A positive family history of psoriasis was reported in 12 (7.89%) patients.

Table 1. Detailed results of the joint assessment with the use of the standardized scale concerning the entire study population. Symbol “X” was placed when no points could be given.

All Patients n = 152						
Joints	Number of Patients with Affected Joints					
	Pain		Swelling		Lom	
	right	left	right	left	right	left
Peripheral	94 (61.84%)	86 (56.58%)	38 (25.00%)	22 (14.47%)	47 (30.92%)	42 (27.63%)
	108 (71.05%)		43 (28.29%)		54 (35.53%)	
Axial	66 (43.42%)		X		20 (13.16%)	
Total	125 (82.24%)		43 (28.29%)		61 (40.13%)	

Table 2. Detailed results of the joint assessment with the use of the standardized scale concerning patients in Group 1. Symbol “X” was placed when no points could be given.

Group 1 n = 36						
Patients with JIA Diagnosis and the Presence of BME in the Sacroiliac Joints						
Joints	Number of Patients with Affected Joints					
	Pain		Swelling		Lom	
	right	left	right	left	right	left
Peripheral	22 (61.11%)	23 (63.89%)	10 (27.78%)	8 (22.22%)	10 (27.78%)	10 (27.78%)
	25 (69.44%)		11 (30.56%)		12 (33.33%)	
Axial	20 (55.56%)		X		7 (19.44%)	
Total	32 (88.89%)		11 (30.56%)		15 (41.67%)	

Table 3. Detailed results of the joint assessment with the use of the standardized scale concerning patients in Group 2. Symbol “X” was placed when no points could be given.

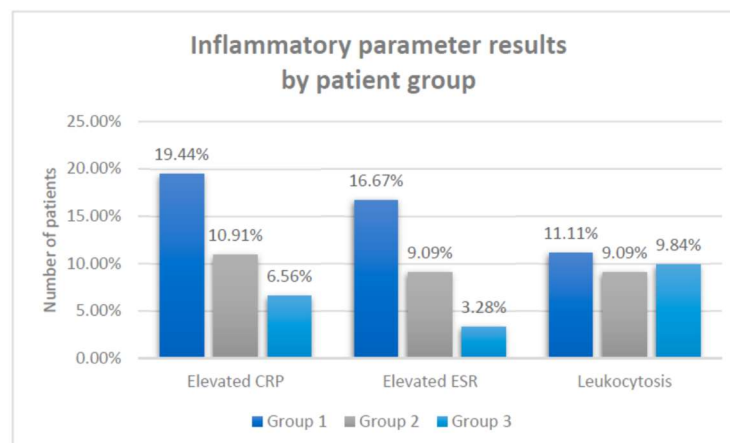
Group 2 n = 55						
Patients with JIA and the Absence of BME in the Sacroiliac Joints						
Joints	Number of Patients with Affected Joints					
	Pain		Swelling		Lom	
	right	left	right	left	right	left
Peripheral	39 (70.91%)	28 (50.91%)	23 (41.82%)	12 (21.82%)	22 (40.00%)	15 (27.27%)
	44 (80.00%)		26 (47.27%)		23 (41.82%)	
Axial	18 (32.73%)		X		7 (12.73%)	
Total	48 (87.27%)		26 (47.27%)		25 (45.45%)	

Table 4. Detailed results of the joint assessment with the use of the standardized scale concerning patients in Group 3. Symbol “X” was placed when no points could be given.

Group 3 n = 61 Patients Without JIA or BME in the Sacroiliac Joints						
Joints	Number of Patients with Affected Joints					
	Pain		Swelling		Lom	
	right	left	right	left	right	left
Peripheral	33 (54.10%)	35 (57.38%)	5 (8.20%)	2 (3.28%)	15 (24.59%)	17 (27.87%)
	39 (63.93%)		6 (9.84%)		19 (31.15%)	
Axial	28 (45.90%)		X		6 (9.84%)	
Total	45 (73.77%)		6 (9.84%)		21 (34.43%)	

4.3. Laboratory Findings

Laboratory tests results revealed an elevation of inflammatory parameters, such as CRP, ESR, or leucocytes, in thirty-one (20.39%) patients (Group 1: nine patients (25%); Group 2: eleven patients (20%); Group 3: eleven patients (18.03%)). Increased CRP was found in 17 (11.18%) patients and increased ESR in 13 (8.55%) patients, while leucocytosis was present in 15 (9.87%) patients. There was no statistically significant correlation between patients' age and inflammatory parameters levels in any of the groups. Thrombocytosis was noted in four (2.63%) patients. Elevation in markers such as ALT occurred in 31 (20.39%) patients: high AST was found in 36 (23.68%) patients and high GGTP in 13 (8.55%) patients. Creatinine was increased in 18 patients (11.84%). ALP was decreased in four (2.63%) patients and increased in seventy-one (46.71%) patients. LDH levels were elevated in five (3.29%) patients, while CK was within the reference values across the whole studied population. Detailed results of the laboratory findings regarding inflammatory parameters are presented in the Scheme 1. There was no statistically significant difference in leucocytosis or ESR or CRP levels between the studied groups.



Scheme 1. Distribution of the laboratory findings regarding inflammatory parameters by patient group.

The results of specific tests performed due to rheumatic disease suspicion are presented in Table 5. In addition, RF levels were increased only in one (0.66%) patient who had not met diagnostic criteria of JIA. In Group 2, there were statistically significantly more patients with

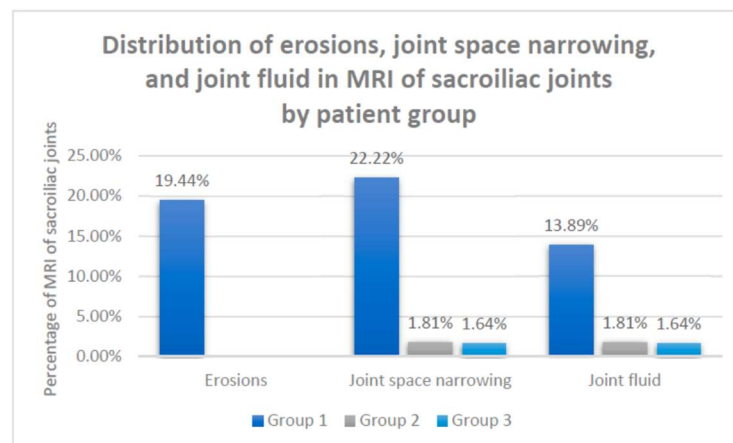
positive ANA than in the remaining two groups, while there were no such relationships for the positive results of RF, HLA-B27, or HLA-Cw6.

Table 5. Number of positive ANA, HLA-B27, and HLA-Cw6 results in patients. Statistical significance between groups was determined at * $p < 0.05$ using chi-squared test.

Laboratory Test	Number of Positive Results				<i>p</i> -Value
	ALL	Group 1	Group 2	Group 3	
ANA	40 (26.32%)	7 (19.44%)	21 (38.18%)	12 (19.67%)	$p = 0.021$ *
HLA-B27	60 (39.47%)	17 (47.22%)	22 (40%)	21 (34.43%)	$p = 0.443$
HLA-Cw6	29 (19.08%)	5 (13.89%)	11 (20%)	13 (21.31%)	$p = 0.589$

4.4. MRI Findings

In the MRI of the sacroiliac joints of thirty-six (23.68%) patients, BME was found; in seven (4.61%) cases, the MRI depicted a previous presence of sacroiliitis; meanwhile, eighty-eight (57.89%) examinations proved to be normal. BME was found in 17 patients (42.5%) with chronic back pain history. In 23 (63.89%) cases, the BME was localised bilaterally. It was more frequent in the right sacroiliac joint (31:28 cases). Diffuse BME was described in 12 (33.33%) cases, while discrete BME occurred in 24 (66.67%) cases. In addition, joint space narrowing was found in ten (27.78%) patients, and the presence of erosions or joint fluid were each found in seven (19.44%) cases. The distribution of presence of erosions, joint space narrowing, and joint fluid is shown on Scheme 2.



Scheme 2. Distribution of erosions, joint space narrowing, and joint fluid in MRI of sacroiliac joints by patient group.

The presence of BME in the sacroiliac joints was significantly statistically more often visible in patients with erosions, joint space narrowing, and joint effusion in the same location. Figure 2 presents three MRI scans of sacroiliac joints with BME.

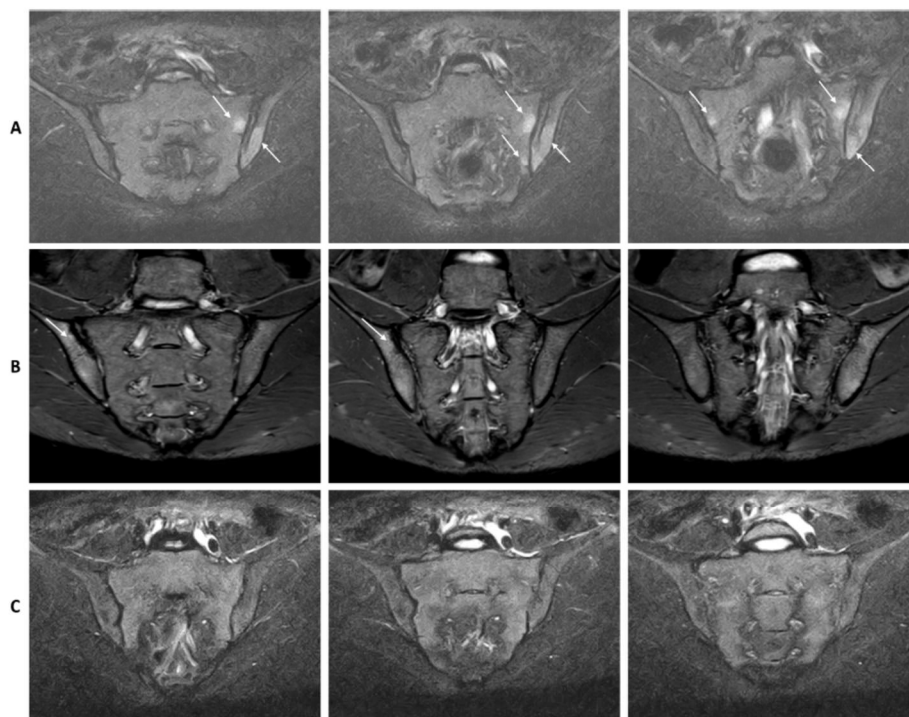


Figure 2. (A). MRI of the sacroiliac joints of a 17-year-old female patient performed using a 0.4 Tesla scanner in STIR sequence. On three consecutive slices, diffuse areas of BME can be noted bilaterally in the lateral sacrum and on the left side in the iliac bone, indicated by arrows. (B). MRI of the sacroiliac joints of a 17-year-old male patient performed using a 3.0 Tesla scanner in STIR sequence. On the first two consecutive slices, subchondral areas of scleroticisation with marginal BME can be noted on the right iliac bone, indicated by arrows. In addition, small erosions appear in both joints at the level of the visible scleroticisation. (C). Normal MRI of the sacroiliac joints of a 17-year-old female patient performed using a 3.0 Tesla scanner in STIR sequence.

5. Discussion

MRI of the sacroiliac joints of children is an imaging method widely used in the diagnosis of sacroiliitis due to its ability to detect BME [17,18]. It provides the possibility of diagnosing sacroiliac joint involvement at an early stage and can thus provide the opportunity for the implementation of pharmacological treatment to prevent irreversible joint damage. This is particularly important in the paediatric population, as failure to introduce effective treatment promptly can result in disability and affect quality of life in the future. In the studied population, 31.25% of patients reported chronic back pain, while BME in the sacroiliac joints was found in 42.5% of these patients. Moreover, patients in Group 1 were more likely to have a history of chronic back pain, which indicates that all patients who report this kind of pain should undergo MRI of the sacroiliac joints.

It should be noted that because of the study's limitation, which is its retrospective nature, a scale for the clinical assessment of the JIA patients' condition such as cJADAS (clinical Juvenile Idiopathic Arthritis Disease Activity Score) could not have been applied [19]. For this reason, the scale for the assessment of joint involvement created by the authors and based on the available medical data was used. Furthermore, as the researchers aimed

to standardize the clinical assessment of the patients in order to provide a comparison between the groups, the scale was based on the evaluation of pain, swelling, and LOM. The collected results allowed the peripheral and axial joint involvement to be shown in Tables 1–4.

The involvement of the sacroiliac joints in the course of JIA allows the diagnosis to be directed towards variations of JSpA such as ERA, PsA, or, in particular cases, the undifferentiated arthritis referred to as ILAR [2]. The detection of active inflammation via MRI of the sacroiliac joints allows the selection of appropriate treatment [20] and modifies the prognosis [21] and classification of the disease in adulthood.

In the paediatric population, the assessment of MRI scans of the sacroiliac joints can be very challenging due to growth-related changes that can mimic BME [17,18]. In adults, research studies have been conducted on the anatomical distribution of sacroiliac joint lesions, which might be potentially applicable to children as well, in order to distinguish among other similar lesions that do not meet BME criteria [22]. For this reason, not only should the assessment of paediatric MRIs be performed by a radiologist with extensive experience, but it should be acknowledged that it is more difficult to create fully automated algorithms for BME detection in children. One limitation of this study is that both a high-field scanner with a field strength of 3.0 Tesla and a low-field scanner with a field strength of 0.4 Tesla were used to perform MRI of the sacroiliac joints. This was due to the availability of the scanners, and as the study is retrospective and the researchers aimed to investigate as many MRIs as possible, it was decided to include all of them. Low field strength can result in reduced image quality, but, as in this case, with current technology and appropriate calibration, it is possible to obtain adequate images to assess even small BME. In addition, there are further advantages of the 0.4 Tesla field strength, such as the increased safety of the examination, its shorter time and therefore reduced risk of motion artefacts, and the decreased necessity to sedate patients during the whole procedure. Artificial intelligence (AI) could facilitate and reduce the time needed for MRI evaluation, but for now, existing algorithms are used only for the assessment of sacroiliac joints in adults [23–25]. This is also connected to the fact that AI needs a comprehensive database in order to be well-trained and not give false-positive results, which could result in the unnecessary treatment of patients. The extensive database of paediatric MRI of sacroiliac joints could be collected into a multi-centre survey or data could be collected over a longer period of time. A limitation of this study is its single-centre design, which results in a limited group of patients being included in the study. Subsequently, this group is further divided into smaller subgroups in order to be compared. In order to train the already developed algorithms correctly, more examinations with the presence of sacroiliitis are required. However, it should be noted that only 36 such examinations were obtained in our institution over a period of 32 months.

In our study, the presence of BME in the sacroiliac joints was not found to be related to leucocytosis nor elevations in ESR or CRP, which is not unusual as inflammatory blood markers can be normal in patients with JIA. A possible explanation for the low percentage of children with increased inflammatory blood markers in Group 1 and Group 2 is that they often receive NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) prior to hospitalisation in the paediatric rheumatology department. Another reason is that all MRIs of the sacroiliac joints performed at our clinic were included in the study, and consequently, some of the patients had already received treatment for JIA. In contrast, similar studies conducted on adult patients have shown correlations between the findings of MRI of sacroiliac joint involvement and CRP values [26], ESR values, or the sum of CRP and ESR [27]. It is worth noting that in this paper, the population of patients consisted of 152 children, while in studies by Bradella or by Jee, the number of patients was below 20. The fact that ANA-positive results occur often in patients with JIA but without BME presence on MRI scans of the sacroiliac joints may be of clinical relevance, as there are papers reporting that ANA-positive patients with JIA may represent a separate subgroup with homogeneous characteristics [28].

6. Conclusions

In conclusion, MRI of the sacroiliac joints enables the early diagnosis of sacroiliitis even before the appearance of the first clinical symptoms. Early identification of sacroiliitis is crucial as it leads to timely treatment and thus better management of the inflammatory process, potentially preventing further joint damage and improving long-term outcomes for patients. The clinical symptom connected with BME presence in the sacroiliac joints is chronic back pain. This symptom should serve as an indication that the patient should be referred for an MRI scan of sacroiliac joints. MRI findings suggesting active inflammation in the sacroiliac joints of children show no relationship to inflammatory blood parameters or positive results for RF, HLA-B27, HLA-Cw6, or ANA. However, a positive ANA result is statistically significantly more often visible in patients with JIA but without sacroiliitis. This suggests that MRI is a sensitive tool in detecting early sacroiliac joint involvement in children.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm13237147/s1>. Table S1: The scale for assessment of joint involvement.

Author Contributions: Conceptualization, J.O., W.W. and Z.Ż.; methodology, J.O., M.O., W.W. and Z.Ż.; software, M.O.; validation, M.O., W.W. and Z.Ż.; formal analysis, M.O.; investigation, J.O.; resources, W.W.; data curation, Z.Ż.; writing—original draft preparation, J.O. and M.O.; writing—review and editing, J.O., M.O. and W.W.; visualization, J.O.; supervision, M.O., W.W. and Z.Ż.; project administration, J.O. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The Institutional Bioethics Committee provided the approval for the research (No. of approval: KBKA/52/O/2023, date of approval: 21 September 2023).

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Data inquiries can be directed to the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

1. Żuber, Z.; Kania, U.; Król-Zdechlikiewicz, A.; Morawska, A.; Pilch, B.; Rajska, E.; Turowska-Heydel, D.; Sobczyk, M.; Chudek, J.; Rutkowska-Sak, L. Analysis of Clinical Symptoms and Laboratory Profiles in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in Malopolska Region (Poland) in the Years 2007–2010. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* **2014**, *2*, 56–61. Available online: <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view> (accessed on 21 August 2024).
2. Petty, R.E.; Southwood, T.R.; Manners, P.; Baum, J.; Glass, D.N.; Goldenberg, J.; He, X.; Maldonado-Cocco, J.; Orozco-Alcala, J.; Prieur, A.-M.; et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* **2004**, *31*, 390–392. [PubMed]
3. Boros, C.; Whitehead, B. Juvenile idiopathic arthritis. *Aust. Fam. Physician* **2010**, *39*, 630–636.
4. Lee, A.; Gupta, M.; Boyinepally, K.; Stokey, P.J.; Ebraheim, N.A. Sacroiliitis: A Review on Anatomy, Diagnosis, and Treatment. *Adv. Orthop.* **2022**, *2022*, 3283296. [CrossRef]
5. Raj, M.A.; Ampat, G.; Varacallo, M. *Sacroiliac Joint Pain*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023.
6. Laslett, M. Evidence-based diagnosis and treatment of the painful sacroiliac joint. *J. Man. Manip. Ther.* **2008**, *16*, 142–152. [CrossRef]
7. Chen, H.-A.; Chen, C.-H.; Liao, H.-T.; Lin, Y.-J.; Chen, P.-C.; Chen, W.-S.; Chien, C.-C.; Chou, C.-T. Clinical, functional, and radiographic differences among juvenile-onset, adult-onset, and late-onset ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* **2012**, *39*, 1013–1018. [CrossRef] [PubMed]
8. Olivieri, I.; Cutro, M.S.; D’Angelo, S.; Leccese, P.; Mennillo, G.A.; Scarano, E.; Abate, R.; Palazzi, C.; Padula, A. Low frequency of axial involvement in southern Italian Caucasian children with HLA-B27 positive juvenile onset undifferentiated spondyloarthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2012**, *30*, 290–296. [PubMed]
9. Burgos-Vargas, R. The assessment of the spondyloarthritis international society concept and criteria for the classification of axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis: A critical appraisal for the pediatric rheumatologist. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* **2012**, *10*, 14. [CrossRef]

10. Colebatch-Bourn, A.N.; Edwards, C.J.; Collado, P.; D'Agostino, M.-A.; Hemke, R.; Jousse-Joulin, S.; Maas, M.; Martini, A.; Naredo, E.; Østergaard, M.; et al. EULAR-PReS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *Ann. Rheum. Dis.* **2015**, *74*, 1946–1957. [\[CrossRef\]](#)
11. Avar-Aydin, P.O.; Ozcakar, Z.B.; Sahap, S.K.; Aydin, F.; Cakar, N.; Arslanoglu, C.; Yalcinkaya, F.; Fitoz, S. Childhood-Onset Sacroiliitis: Causes and Correlation Between Clinical Findings and Magnetic Resonance Imaging. *J. Clin. Rheumatol.* **2023**, *29*, e71–e77. [\[CrossRef\]](#)
12. Sieper, J.; Rudwaleit, M.; Baraliakos, X.; Brandt, J.; Braun, J.; Burgos-Vargas, R.; Dougados, M.; Hermann, K.-G.; Landewe, R.; Maksymowych, W.; et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2009**, *68* (Suppl. S2), ii1–ii44. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Rudwaleit, M.; Jurik, A.G.; Hermann, K.-G.; Landewe, R.; van der Heijde, D.; Baraliakos, X.; Marzo-Ortega, H.; Østergaard, M.; Braun, J.; Sieper, J. 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**, *68*, 1520–1527. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Tsoi, C.; Griffith, J.F.; Lee, R.K.L.; Wong, P.C.H.; Tam, L.S. Imaging of sacroiliitis: Current status, limitations and pitfalls. *Quant. Imaging Med. Surg.* **2019**, *9*, 318–335. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Maksymowych, W.P.; Lambert, R.G.; Baraliakos, X.; Weber, U.; Machado, P.M.; Pedersen, S.J.; de Hooze, M.; Sieper, J.; Wichuk, S.; Poddubnyy, D.; et al. Data-driven definitions for active and structural MRI lesions in the sacroiliac joint in spondyloarthritis and their predictive utility. *Rheumatology* **2021**, *60*, 4778–4789. [\[CrossRef\]](#)
16. Maksymowych, W.P.; Inman, R.D.; Salonen, D.; Dhillon, S.S.; Williams, M.; Stone, M.; Conner-Spady, B.; Palsat, J.; Lambert, R.G.W. Spondyloarthritis research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* **2005**, *53*, 703–709. [\[CrossRef\]](#)
17. Herregods, N.; Maksymowych, W.; Jans, L.; Otobo, T.; Sudol-Szopińska, I.; Meyers, A.; Van Rossum, M.; Kirkhus, E.; Panwar, J.; Appenzeller, S.; et al. Atlas of MRI findings of sacroiliitis in pediatric sacroiliac joints to accompany the updated preliminary OMERACT pediatric JAMRIS (Juvenile Idiopathic Arthritis MRI Score) scoring system: Part I: Active lesions. *Semin. Arthritis Rheum.* **2021**, *51*, 1089–1098. [\[CrossRef\]](#)
18. Herregods, N.; Maksymowych, W.; Jans, L.; Otobo, T.; Sudol-Szopińska, I.; Meyers, A.; Van Rossum, M.; Kirkhus, E.; Panwar, J.; Appenzeller, S.; et al. Atlas of MRI findings of sacroiliitis in pediatric sacroiliac joints to accompany the updated preliminary OMERACT pediatric JAMRIS (Juvenile Idiopathic Arthritis MRI Score) scoring system: Part II: Structural damage lesions. *Semin. Arthritis Rheum.* **2021**, *51*, 1099–1107. [\[CrossRef\]](#)
19. Consolaro, A.; Negro, G.; Gallo, M.C.; Bracciolini, G.; Ferrari, C.; Schiappapietra, B.; Pistorio, A.; Bovis, F.; Ruperto, N.; Martini, A.; et al. Defining criteria for disease activity states in nonsystemic juvenile idiopathic arthritis based on a three-variable juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Care Res.* **2014**, *66*, 1703–1709. [\[CrossRef\]](#)
20. Chan, O.M.; Lai, B.M.; Leung, A.S.; Leung, T.F.; Ho, A.C. High prevalence of sacroiliitis and early structural changes in the sacroiliac joint in children with enthesitis-related arthritis: Findings from a tertiary centre in Hong Kong. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* **2023**, *21*, 45. [\[CrossRef\]](#)
21. Ferjani, H.L.; Maatallah, K.; Miri, S.; Triki, W.; Ben Nessib, D.; Kaffel, D.; Hamdi, W. Enthesitis-related arthritis: Monitoring and specific tools. *J. Pediatr.* **2022**, *98*, 223–229. [\[CrossRef\]](#)
22. Hecquet, S.; Lustig, J.-P.; Verhoeven, F.; Chouk, M.; Aubry, S.; Wendling, D.; Prati, C. Frequency and anatomic distribution of magnetic resonance imaging lesions in the sacroiliac joints of spondyloarthritis and non-spondyloarthritis patients. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* **2022**, *14*, 1–12. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Zarco, P.; Almodóvar, R.; Bueno, Á.; Molinero, L.M. SCAISS Study Group. Development and validation of SCAISS, a tool for semi-automated quantification of sacroiliitis by magnetic resonance in spondyloarthritis. *Rheumatol. Int.* **2018**, *38*, 1919–1926. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Rzecki, K.; Kucybala, I.; Gut, D.; Jarosz, A.; Nabaglo, T.; Tabor, Z.; Wojciechowski, W. Fully Automated Algorithm for the Detection of Bone Marrow Oedema Lesions in Patients with Axial Spondyloarthritis—Feasibility Study. *Biocybern. Biomed. Eng.* **2021**, *41*, 833–853. [\[CrossRef\]](#)
25. Bressemer, K.K.; Adams, L.C.; Proft, F.; Hermann, K.G.A.; Diekhoff, T.; Spiller, L.; Niehues, S.M.; Makowski, M.R.; Hamm, B.; Protopopov, M.; et al. Deep Learning Detects Changes Indicative of Axial Spondyloarthritis at MRI of Sacroiliac Joints. *Radiology* **2022**, *305*, 655–665; Erratum in *Radiology* **2023**, *307*, e239007. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Bredella, M.A.; Steinbach, L.S.; Morgan, S.; Ward, M.; Davis, J.C. MRI of the sacroiliac joints in patients with moderate to severe ankylosing spondylitis. *AJR Am. J. Roentgenol.* **2006**, *187*, 1420–1426. [\[CrossRef\]](#)
27. Jee, W.-H.; McCauley, T.R.; Lee, S.-H.; Kim, S.-H.; Im, S.-A.; Ha, K.-Y. Sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis: Association of MR findings with disease activity. *Magn. Reson. Imaging* **2004**, *22*, 245–250. [\[CrossRef\]](#)
28. Ravelli, A.; Felici, E.; Magni-Manzoni, S.; Pistorio, A.; Novarini, C.; Bozzola, E.; Viola, S.; Martini, A. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum.* **2005**, *52*, 826–832. [\[CrossRef\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

9. Artykuł nr 4

Ożga Joanna, Wyka Michał, Raczko Agata, Tabor Zbislaw,
Oleniacz Zuzanna, Korman Michał, Wojciechowski Wadim

Performance of Fully Automated Algorithm Detecting Bone
Marrow Edema in Sacroiliac Joints

Journal of Clinical Medicine 2023; 12(14):4852

2023

Praca oryginalna

9.1. Cel

Niniejsze badanie miało na celu walidację wydajności w pełni automatycznego algorytmu do detekcji zmian zapalnych w rezonansie magnetycznym stawów krzyżowo-biodrowych w zależności od technicznej poprawności wykonania badania. Algorytm został stworzony w 2021 roku w ramach współpracy pomiędzy Katedrą Radiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Wojewódzkim Szpitalem Dziecięcym im. Św. Ludwika oraz Akademią Górniczo-Hutniczą im. Stanisława Staszica w Krakowie.

9.2. Materiał i Metody

Badanie zostało przeprowadzone w sposób retrospektywny. Do analizy włączono 173 pacjentów, u których w przeszłości wykonano badanie MR SKB. W tej grupie 47% ($n = 82$) pacjentów stanowili mężczyźni, podczas gdy 53% ($n = 91$) kobiety. Mediana wieku badanych wynosiła 31 lat, a zakres 18-86 lat. Powodem wykonania MR SKB było podejrzenie spondyloartropatii osiowej. W związku z tym populacja pacjentów była zróżnicowana, a wśród nich znaleźli się pacjenci bez potwierdzonej axSpA, we wczesnych stadiach axSpA oraz pacjenci, u których po badaniu stwierdzono nieodwracalne zmiany axSpA. Losowy dobór pacjentów miał kluczowe znaczenie dla oceny skuteczności algorytmu, ponieważ najlepiej odzwierciedla populację, w jakiej algorytm będzie stosowany w codziennej praktyce przez radiologów lub innych specjalistów. Odnosi się to również do weryfikacji algorytmu w odniesieniu do technicznej poprawności badań MR SKB.

Wszystkie analizy opierały się na przetwarzaniu obrazów sekwencji T1, T2 i STIR. Sekwencje T2 zostały pozyskane w płaszczyźnie strzałkowej, podczas gdy sekwencje T1 i STIR zostały pozyskane w płaszczyźnie skośnej czołowej. Badania uwzględnione w niniejszym badaniu zostały wykonane przy użyciu skanera MR o natężeniu pola wynoszącym 3,0 Tesla.

Celem właściwej oceny działania algorytmu w zależności od technicznej poprawności wykonania MR stawów krzyżowo-biodrowych, niniejsze badanie składało się z następujących etapów:

- ocena poprawności ustawienia przekrojów MR SKB;
- ulepszenie wcześniej istniejącego w pełni automatycznego algorytmu;
- ręczna i automatyczna segmentacja kości krzyżowej i biodrowych;

- ocena obecności zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w obrazie MR przy użyciu skali SPARCC;

- ręczne i automatyczna segmentacja obrzęku szpiku kostnego;

- analiza statystyczna wyników.

W celu ujednolicenia oceny, badacze postanowili stworzyć kąt odchylenia, który określał techniczną poprawność wykonania całego badania MR. Kąt ten znajdował się między linią narysowaną wzdłuż tylnych krawędzi pierwszego i drugiego kręgu krzyżowego, a linią wyznaczającą rzeczywistą płaszczyznę, w której pozyskiwane były przekroje w sekwencjach T1 i STIR. Dzięki tej metodzie badacze mogli zweryfikować, jak w pełni zautomatyzowany algorytm działa w rzeczywistych warunkach. Im większy kąt odchylenia zmierzony przez badaczy, tym niższa jakość przekrojów w sekwencjach T1 i STIR. Przekroje uzyskane w niedokładnej płaszczyźnie nie uwidaczniają w pełni stawów krzyżowo-biodrowych, co utrudnia ich ocenę. Kąty odchylenia zmierzono na przekrojach sekwencji T2 uzyskanych w płaszczyźnie strzałkowej. Do wykonania pomiarów wykorzystano przeglądarkę RadiAnt DICOM Viewer. Wszystkie badania zostały przeanalizowane przez dwóch niezależnych badaczy, którzy nie kontaktowali się ze sobą. Ostateczne wyniki pomiarów zostały uśrednione w celu uzyskania pojedynczego kąta odchylenia odpowiadającego każdemu badaniu.

Dodatkowo, wszystkie badania zostały podzielone na cztery grupy w oparciu o wartości kwartylowe kątów mierzonych w stopniach, dzięki czemu grupy miały podobną wielkość. Kryteria podziału badań na grupy wymieniono poniżej:

- Grupa 1 ($n = 44$): wymiary kątów $[0; 2,2]$;

- Grupa 2 ($n = 43$): wymiary kątów $(2,2; 5,7]$;

- Grupa 3 ($n = 43$): wymiary kątów $(5,7; 10]$;

- Grupa 4 ($n = 43$): wymiary kątów $(10; 29,2]$.

Do detekcji najpierw kości krzyżowej i biodrowych, a następnie obrzęku szpiku kostnego wykorzystano w pełni zautomatyzowany algorytm. Algorytm, opisany szczegółowo w badaniach Kucybały i współpracowników [28] oraz Rzeckiego i współpracowników [30], tworzy segmentacje trzech regionów odpowiadających zarówno kościom biodrowym, jak i kości krzyżowej w sekwencji T1, a następnie stworzone segmentacje są nakładane na sekwencję STIR, aby algorytm mógł wykonać segmentację obrzęku szpiku kostnego.

Przeniesienie segmentacji kości z sekwencji T1 do sekwencji STIR jest możliwe dzięki założeniu, że pozycja pacjenta nie uległa zmianie podczas akwizycji obu sekwencji. Wdrożono korekty przetwarzania końcowego w celu dostosowania wydajności algorytmu [30] do wytycznych [27, 33, 36], które stanowią, że zmianę zapalną można zidentyfikować, jeśli jest ona obecna na dwóch kolejnych przekrojach MR lub jeśli na jednym przekroju występuje więcej niż jedna zmiana. Ponadto zmiana zapalna musi być zlokalizowana w typowych obszarach anatomicznych, takich jak podchrząstwy lub okołostawowy szpik kostny [33].

Do porównania wydajności ulepszanego algorytmu w zależności od technicznej poprawności MR stawów krzyżowo-biodrowych konieczne było przeprowadzenie zarówno ręcznej, jak i automatycznej segmentacji kości. Dlatego zdecydowano się na ręczną segmentację kości krzyżowej i biodrowych, a następnie ocenę ich zgodności z segmentacjami uzyskanymi przez algorytm. Obszar prawej i lewej kości biodrowej, a także kości krzyżowej, został ręcznie oznaczony na kolejnych przekrojach sekwencji T1 przez jednego badacza. Segmentacje zostały przygotowane ręcznie za pomocą programu 3D Slicer (wersja 4.11.20210226), a następnie zweryfikowane przez dwóch innych członków zespołu badawczego. Po weryfikacji stwierdzono, że utworzone segmentacje nie mogą być dokładniejsze i mogą służyć jako odniesienie dla segmentacji wykonywanych przez algorytm. Ustanowienie segmentacji referencyjnej znacznie upraszcza proces porównywania wydajności algorytmów, ponieważ zapewnia więcej narzędzi, za pomocą których można ocenić zgodność ludzkiej i sztucznej inteligencji. Zgodność obu segmentacji została oceniona na kilka sposobów. Początkowo, aby wszystkie segmentacje kości zostały ręcznie sprawdzone przez badaczy, wprowadzono autorską skalę do oceny zgodności. Skala ta została oparta na skali SPARCC. W tej wizualnej skali każde badanie mogło uzyskać maksymalnie 48 punktów. Tylko sześć wycinków reprezentujących największą powierzchnię SKB było wybranych, a następnie ocenianych. Każdy SKB został podzielony na kwadranty. W każdym kwadrancie oceniana była zgodność segmentacji ręcznej i w pełni zautomatyzowanej. Jeśli obie segmentacje były zgodne, przyznawano jeden punkt. Następnie obliczano współczynnik Dice'a.

Do oceny obecności, rozległości i intensywności obrzęku szpiku kostnego zastosowano skalę SPARCC. Ocenie podlegało sześć wybranych przekrojów reprezentujących największą powierzchnię SKB. Punkty były przydzielane dychotomicznie: obecny - 1, nieobecny - 0. Każdy SKB został podzielony na cztery kwadranty: górny biodrowy, dolny biodrowy, górny krzyżowy, dolny krzyżowy. Uwzględniano obecność zwiększonego sygnału w każdym kwadrancie. Maksymalny wynik dla obu stawów w każdym przekroju wynosił osiem.

Maksymalny wynik dla całego badania wynosił 48. Oceniane były wszystkie zmiany występujące w kości biodrowej, podczas gdy w kości krzyżowej zmiany przyśrodkowo rozciągające się aż do bocznej granicy otworu krzyżowego. Punkt za intensywność był przyznawany oddzielnie dla każdego z SKB na każdym przekroju. Odniesieniem do przyznania punktu za intensywność był wysoki sygnał z wolno płynącej krwi żyłnej w żyłach przedkrzyżowych. Jeden punkt był przyznawany, gdy intensywny sygnał był obecny w co najmniej jednym kwadrancie stawu na pojedynczym przekroju. Maksymalny wynik dla jednego przekroju wynosił dwa, a zatem dla sześciu przekrojów wynosił 12. Punkt za rozległość obrzęku szpiku kostnego przyznawano dla każdego SKB na każdym przekroju. Zmiana była klasyfikowana jako rozległa, jeśli występował jednorodny i jednoznaczny wzrost sygnału rozciągający się na obszar co najmniej 1 cm od powierzchni stawowej. Jeden punkt był przyznawany, gdy rozległy sygnał był obecny w co najmniej jednym kwadrancie SKB na pojedynczym przekroju. Maksymalny wynik dla jednego przekroju wynosił dwa, a dla sześciu przekrojów 12 [35].

Łączna maksymalna liczba punktów wynosiła 72:

- obecność obrzęku szpiku kostnego = 48;
- obecność intensywnego obrzęku = 12;
- obecność rozległego obrzęku = 12.

Wszystkie badania zostały przeanalizowane przez dwóch badaczy, którzy nie kontaktowali się ze sobą podczas wypełniania skali SPARCC. Po uzyskaniu wyników, wyniki dwóch badaczy zostały porównane, a badania, które zostały ocenione niejednoznacznie, zostały przekazane konsorcjum złożonemu ze wszystkich członków zespołu badawczego, którzy wspólnie zdecydowali o ostatecznej punktacji.

Ręczne segmentacje obrzęku szpiku kostnego w oparciu o punktację w skali SPARCC wykonano dla każdego badania przy użyciu programu 3D Slicer (wersja 4.11.20210226). Segmentacje uzyskano na wszystkich przekrojach sekwencji STIR każdego badania. Po utworzeniu wszystkich ręcznych segmentacji, każda segmentacja została następnie zweryfikowana przez trzech badaczy pod kątem pełnej dokładności i spójności. Ta metoda tworzenia segmentacji referencyjnych została przyjęta, ponieważ ocena zmian chorobowych jest subiektywna. W związku z tym zdecydowano, że przegląd przeprowadzony przez łącznie trzech badaczy można uznać za wiarygodny. Uzyskane segmentacje zostały zgodnie uznane za

segmentacje referencyjne, które następnie wykorzystano do weryfikacji segmentacji automatycznych. Ocena segmentacji wykonanych ręcznie i tych wykonanych przez zautomatyzowany algorytm została również zweryfikowana na kilka sposobów. Pierwszym krokiem była ilościowa ocena oparta na skali stworzonej przez badaczy, podobnej do skali stosowanej wcześniej do oceny zgodności ręcznej i automatycznej segmentacji kości krzyżowej i biodrowych. Maksymalny wynik wynosił 48 punktów, z jednym punktem przyznawanym za każdy kwadrant każdego SKB, jeśli ręczne referencyjne i automatyczne segmentacje w równym stopniu wykrywały lub wykluczały zmiany zapalne. Ze względu na tę skalę, wszystkie segmentacje zmian zapalnych zostały poddane szczegółowej, manualnej ocenie przez badaczy.

Oprócz tej wizualnej skali, obie wersje segmentacji zostały dodatkowo porównane w sposób ilościowy. Zautomatyzowana segmentacja zmian przypisała liczbę rzeczywistą do każdego woksela w obrębie zainteresowania, co można interpretować jako prawdopodobieństwo, że woksel znajduje się w obszarze zmiany. Następnie, jeśli prawdopodobieństwo jest większe niż próg decyzyjny wybrany przez użytkownika, woksel otrzymuje etykietę zmiany. W przeciwnym razie otrzymuje etykietę zdrowej tkanki. W oparciu o to etykietowanie, ocena jest dalej oparta na zliczaniu wokseli prawdziwie dodatnich (TP), prawdziwie ujemnych (TN), fałszywie dodatnich (FP) i fałszywie ujemnych (FN). Woksele odpowiadające obszarom zmian zapalnych oznaczonych zarówno przez ręczną, jak i automatyczną segmentację uznano za prawdziwie pozytywne. Obszary prawdziwie negatywne to te, w których zmiany zapalne nie zostały objęte żadną segmentacją. Na podstawie powyższych danych obliczono swoistość, dokładność i czułość.

Wybór progu decyzyjnego, o którym mowa powyżej, jest zwykle oparty na analizie krzywej ROC (Receiver Operating Characteristic). Aby wygenerować takie krzywe, próg decyzyjny zmienia się od pewnej niskiej do pewnej wysokiej wartości. Następnie zliczane są TP, TN, FP i FN, a na podstawie tych liczb obliczany jest współczynnik wyników fałszywie dodatnich (FPR) i współczynnik wyników prawdziwie dodatnich (TPR). Krzywa ROC to wykres zależności TPR od FPR. Obszar pod krzywą ROC (AUC ROC) jest miarą dokładności automatycznej klasyfikacji, przy czym AUC ROC jest równe jeden dla hipotetycznego idealnego algorytmu klasyfikacji. Optymalny próg decyzyjny można wyprowadzić z krzywej ROC, na przykład jako ten, który maksymalizuje sumę swoistości i czułości [28].

Jako że badania zostały podzielone na grupy na podstawie średniego zmierzonego kąta odchylenia dwóch oceniających, współczynnik korelacji wewnątrzklasowej (ICC) został

obliczony w celu przetestowania bezwzględnej zgodności tych oceniających. Oszacowanie ICC (2, 2) i jego 95% przedział ufności obliczono na podstawie średniej oceny ($k = 2$), bezwzględnej zgodności i dwukierunkowego modelu efektów losowych.

Analiza statystyczna została następnie zastosowana do segmentacji kości i obrzęku szpiku kostnego, wyników skali wizualnej i wyników SPARCC. W szczególności sprawdzono je pod kątem różnic w grupach na podstawie wartości kąta odchylenia przy użyciu testu H Kruskala-Wallisa. Dodatkowo, współczynnik Dice'a został obliczony na podstawie porównania segmentacji algorytmu z ręcznie utworzoną referencyjną segmentacją i przeanalizowany pod kątem różnic grupowych również przy użyciu testu H Kruskala-Wallisa. Współczynnik ten został obliczony tylko dla segmentacji kości ze względu na jego ograniczenia przy opisywaniu małych struktur. Segmentacje obrzęku szpiku kostnego utworzone przez algorytm zostały ocenione za pomocą ROC. Krzywe ROC obliczono dla wszystkich badań i oddzielnie dla badań przydzielonych do czterech grup różniących się poprawnością techniczną badania MR. Dodatkowo obliczono swoistość, czułość i dokładność w oparciu o całkowitą liczbę wokseli w segmentacjach algorytmu wskazanych jako TP, TN, FP lub FN w porównaniu z ręcznymi segmentacjami obrzęku szpiku kostnego, przyjmując próg decyzyjny równy 0,5. Obliczono również czułość na podstawie liczby pojedynczych zmian wykrytych przez algorytm. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu pakietu Stata/SE 17.0 przy założeniu poziomu istotności na poziomie 0,05.

9.3. Wyniki

Spośród wszystkich badań uwzględnionych w badaniu 20% ($n = 35$) zostało wykonanych w pełni poprawnie, biorąc pod uwagę techniczny aspekt procedury MR. Badanie MR zostało zdefiniowane jako w pełni prawidłowe, jeśli kąt odchylenia zmierzony przez wszystkich badaczy był równy 0 stopni. Mediana kąta odchylenia wynosiła 5,7 stopnia. Maksymalny zmierzony kąt odchylenia wynosił 29,2 stopnia. Współczynnik ICC (2, 2) wyniósł 0,9960 (95% CI [0,9945, 0,9970]), co wskazuje na znakomitą zgodność między badaczami podczas pomiaru kąta odchylenia.

Wynik segmentacji kości krzyżowej i biodrowych przyznany przez badacza został obliczony dla każdego badania i wahał się od 0 do 48 punktów. Maksymalną liczbę 48 punktów przyznawano w przypadku braku wątpliwości co do pełnej poprawności automatycznej segmentacji. Całkowicie poprawnych badań, które otrzymały 48 punktów było 25 (14%).

Minimalny wynik uzyskany przez badanie wyniósł 26 punktów. Mediana wyników była równa 47. Test H Kruskala-Wallisa ($H(3) = 0,512$, $p = 0,9162$) nie był istotny statystycznie przy porównywaniu wyników skali wizualnej między grupami, co sugeruje brak różnic w wydajności algorytmu w zależności od wartości kąta odchylenia.

Współczynnik podobieństwa Dice'a dla porównania segmentacji ręcznej i automatycznej, uśredniony dla 173 badań, wahał się od 0,9277 do maksymalnie 0,9968. Średnia wartość współczynnika Dice'a wynosiła 0,9820 (95% CI [0,9804, 0,9835]). Średnia wartość współczynników podobieństwa Dice'a wahała się między grupami od 0,9795 (95% CI [0,9758, 0,9832]) w trzeciej grupie do 0,9839 (95% CI [0,9807, 0,9871]) w pierwszej grupie. Analiza pod względem różnic grupowych Dice'a za pomocą testu H Kruskala-Wallisa dała statystycznie istotną różnicę między grupami, $H(3) = 8,362$, $p = 0,0391$. Porównanie post-hoc z wykorzystaniem testu Dunna z korektą Bonferroniego wykazało różnicę między Grupą 1 a Grupą 3, którą uznano za istotną statystycznie ($p = 0,0166$).

Wyniki ewaluacji badań MR SKB za pomocą skali SPARCC wynosiły od 0 do 56 punktów dla całej populacji oraz prezentowały się następująco w każdej z czterech grup: Grupa 1 (przedział od 0 do 48 punktów), Grupa 2 (przedział od 0 do 51 punktów), Grupa 3 (przedział od 0 do 56 punktów), Grupa 4 (przedział od 0 do 31 punktów). Warto zauważyć, że analiza statystyczna nie wykazała różnic między grupami w punktacji skali SPARCC, co wskazuje na homogeniczność grup pod względem zaawansowania obrzęku szpiku kostnego. Różnicę punktów SPARCC sprawdzono również za pomocą testu H Kruskala-Wallisa, wynik nie był istotny statystycznie, $H(3) = 0,754$, $p = 0,8604$.

Wyniki oceny zgodności ręcznej i automatycznej segmentacji obrzęku szpiku kostnego z opisaną wcześniej skalą wizualną prezentowały się następująco: mediana wyników dla całej populacji wynosiła 43 punkty, dla Grupy 1 42,5 punktów, dla Grupy 2 43 punkty, dla Grupy 3 43 punkty oraz dla Grupy 4 45 punktów. Różnice między grupami sprawdzono za pomocą testu H Kruskala-Wallisa, który nie wykazał istotności statystycznej, $H(3) = 1,125$, $p = 0,7710$. Wynik ten oznacza brak różnic w wydajności algorytmu w segmentacji obrzęku szpiku kostnego w zależności od kąta odchylenia. Ze względu na ograniczenia skali SPARCC, liczba badań, w których przyznano punkty ($SPARCC > 0$, $n = 68$) różniła się od liczby badań z obrzękiem szpiku kostnego rozpoznanym podczas przygotowywania ręcznych segmentacji ($n = 83$).

AUC ROC dla wszystkich badań było równe 0,895. W wybranych grupach najwyższe wartości stwierdzono w Grupie 2 (AUC = 0,917) i 3 (AUC = 0,923), natomiast najmniejsze w Grupie 1 (AUC = 0,823) i 4 (AUC = 0,887).

W celu dalszej oceny wydajności algorytmu obliczono również czułość, swoistość i dokładność w oparciu o całkowitą sumę wokseli rozpoznanych jako TP, TN, FP i FN. Wyniki obliczeń segmentacji obrzęku szpiku kostnego prezentowały się następująco:

- wszystkie badania MR włączone do badania:

- czułość 0,76;
- swoistość 0,97;
- dokładność 0,97;

- badania MR w Grupie 1:

- czułość 0,58;
- swoistość 0,97;
- dokładność 0,96;

- badania MR w Grupie 2:

- czułość 0,83;
- swoistość 0,97;
- dokładność 0,96;

- badania MR w Grupie 3:

- czułość 0,83;
- swoistość 0,97;
- dokładność 0,97;

- badania MR w Grupie 4:

- czułość 0,70;
- swoistość 0,97;

- dokładność 0,97.

Ponadto obliczono czułość rozpoznawania pojedynczych zmian zapalnych, która dla wszystkich badań MR wynosiła 0,75, dla badań w Grupie 1 0,8, w Grupie 2 0,78, w Grupie 3 0,77 oraz Grupie 4 0,66.

9.4. Wnioski

Podsumowując, w pełni zautomatyzowany algorytm jest zdolny do zadowalającej oceny zmian zapalnych w badaniach MR SKB niezależnie od opisanych różnic kąta odchylenia. Ponadto wykazano, że algorytm jest przydatny do wykluczenia obrzęku szpiku kostnego. Dzięki temu badaniu, w którym algorytm został pomyślnie zwalidowany na liczbie badań co najmniej pięciokrotnie większej niż liczba badań, na których został pierwotnie utworzony, można wnioskować, że nadaje się on do użycia w praktyce klinicznej.

9.5. Całość artykułu nr 4

Article

Performance of Fully Automated Algorithm Detecting Bone Marrow Edema in Sacroiliac Joints

Joanna Ożga ^{1,*}, Michał Wyka ¹, Agata Raczko ¹, Zbysław Tabor ², Zuzanna Oleniacz ¹, Michał Korman ¹ and Wadim Wojciechowski ¹

¹ Department of Radiology, Jagiellonian University Medical College, ul. Botaniczna 3, 31-503 Krakow, Poland; michal.wyka@student.uj.edu.pl (M.W.); agata.raczko@student.uj.edu.pl (A.R.); zuzanna oleniacz@student.uj.edu.pl (Z.O.); michal.korman@student.uj.edu.pl (M.K.); wadim.wojciechowski@uj.edu.pl (W.W.)

² Department of Biocybernetics and Biomedical Engineering, AGH University of Science and Technology, al. Adama Mickiewicza 30, 30-059 Krakow, Poland; ztabor@agh.edu.pl

* Correspondence: joannakarolina.ozga@student.uj.edu.pl; Tel.: +48-600-298-383

Abstract: This study evaluates the performance of a fully automated algorithm to detect active inflammation in the form of bone marrow edema (BME) in iliac and sacral bones, depending on the quality of the coronal oblique plane in patients with axial spondyloarthritis (axSpA). The results were assessed based on the technical correctness of MRI examination of the sacroiliac joints (SIJs). A total of 173 patients with suspected axSpA were included in the study. In order to verify the correctness of the MRI, a deviation angle was measured on the slice acquired in the sagittal plane in the T2-weighted sequence. This angle was located between the line drawn between the posterior edges of S1 and S2 vertebrae and the line that marks the actual plane in which the slices were acquired in T1 and STIR sequences. All examinations were divided into quartiles according to the deviation angle measured in degrees as follows: 1st group [0; 2.2], 2nd group (2.2; 5.7], 3rd group (5.7; 10] and 4th group (10; 29.2]. Segmentations of the sacral and iliac bones were acquired manually and automatically using the fully automated algorithm on the T1 sequence. The Dice coefficient for automated bone segmentations with respect to reference manual segmentations was 0.9820 (95% CI [0.9804, 0.9835]). Examinations of BME lesions were assessed using the SPARCC scale (in 68 cases SPARCC > 0). Manual and automatic segmentations of the lesions were performed on STIR sequences and compared. The sensitivity of detection of BME ranged from 0.58 (group 1) to 0.83 (group 2) versus 0.76 (total), while the specificity was equal to 0.97 in each group. The study indicates that the performance of the algorithm is satisfactory regardless of the deviation angle.

Keywords: deep learning; axial spondyloarthritis; sacroiliac joint; fully automated algorithm; coronal oblique plane



Citation: Ożga, J.; Wyka, M.; Raczko, A.; Tabor, Z.; Oleniacz, Z.; Korman, M.; Wojciechowski, W. Performance of Fully Automated Algorithm Detecting Bone Marrow Edema in Sacroiliac Joints. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 4852. <https://doi.org/10.3390/jcm12144852>

Academic Editors: Rafał Obuchowicz, Michał Strzelecki, Adam Piorkowski and Giuseppe Ingravalle

Received: 9 May 2023

Revised: 18 June 2023

Accepted: 21 July 2023

Published: 24 July 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Axial spondyloarthritis (axSpA) is a group of rheumatic inflammatory conditions that affect the sacroiliac, intervertebral and facet joints [1]. The prevalence of axSpA ranges from nine to 30 per 10,000 people [2]. It is approximately two- to three-fold higher in men than in women [3]. In general, axSpA initially presents during the third decade of life [4]. The classification criteria for axial spondyloarthritis, developed by the Assessment in SpondyloArthritis international Society (ASAS), include the presence of sacroiliitis detected by radiography or by magnetic resonance imaging (MRI) with the addition of at least one SpA feature (“imaging arm”), or the presence of HLA-B27 with the addition of at least two SpA features (“clinical arm”) [5]. AxSpA results in persistent inflammation of the sacroiliac joints (SIJs), causing chronic back pain, stiffness, skeletal and postural changes. This condition limits the ability to perform daily living activities, which contributes to a negative

effect that axSpA has on HRQoL (health-related quality of life) [5]. However, appropriate treatment, physical therapy, and psychosocial interventions can improve HRQoL [6].

Currently, magnetic resonance imaging (MRI) of sacroiliac joints is considered a first-line method of choice for early axSpA diagnostics [7], although other imaging modalities can also be used to diagnose abnormal conditions in the joints [8]. This examination is performed only for specific indications, including bone, joint or soft tissue infection, inflammation of SIJ, SIJ dysfunction, ankylosing spondylitis, degenerative arthritis, SIJ pain or stiffness, avascular necrosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, sacroiliitis, psoriasis and gout [9]. MRI is, therefore, a diagnostic procedure that enables the assessment of active inflammation within SIJs (sacroiliitis) [10,11].

This type of examination allows the evaluation of bone marrow edema (BME), erosions, fat lesions, sclerosis or ankylosis (bone formation) [12]. According to the ASAS classification criteria, active sacroiliitis in MRI is defined by the following:

1. Bone marrow edema (collection of fluid between bone marrow cells due to inflammation) visible on “fluid-sensitive” STIR sequence (Short Tau Inversion Recovery) (also known as T2-weighted sensitive to water sequence) as areas hyperintense to the sacral interforaminal bone marrow (brighter areas).
2. Bone marrow enhancement (osteitis), which is observed on T1-weighted sequence after contrast media administration [9,13,14].

To determine the presence of sacroiliitis in MRI, such changes must be clearly present, located in a typical anatomical area (subchondral bone), and apparent on at least two consecutive slices of examination, or more than one lesion must occur on the same slice [9,10,15]. The SPARCC (The Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) scale is used for evaluating inflammatory lesions in the SIJs, measuring the presence, depth, and intensity of bone marrow inflammation [16].

Early diagnosis of axSpA is crucial to treatment results and the future quality of life of affected patients [17]. However, there is often perennial delay between the onset of symptoms and diagnosis [18,19].

Using the criteria of the European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) or Amor [20], patients who do not fulfill the criteria for AS but present with clinical features of SpA can be classified as undifferentiated SpA. Nevertheless, long-term studies suggest that more than 40% of patients in this group may not develop AS even after 10 years of follow-up. This clearly demonstrates the importance of early diagnosis, especially in the preradiographic phase when sacroiliac arthritis is not yet visible on radiographs [21], necessitating the use of other imaging techniques. Hence, the crucial role of using MRI in the early diagnosis of axSpA [22,23]. The main benefits of accelerating the diagnostic process are improved results of biological treatment [24] and prevention or delay of the onset progression in the form of structural damage [25].

Artificial intelligence (AI) can be defined as the ability of a computer system to perform tasks that would typically or traditionally require human intelligence [26]. Machine learning is a branch of artificial intelligence that allows the extraction of meaningful patterns from practical examples [27,28]. MRI analysis of patients with axSpA is a time-consuming process, requiring radiological specialized knowledge and evaluation experience. Streamlining this process can be possible through the use of artificial intelligence [29,30]. Up to now, only two algorithms for semi-automated detection and quantification of axSpA-related sacroiliitis have been developed—the first by Zarco et al. [31] and the other one by Kucybała et al. [12]. In the study of Rzecki et al. [30], a fully automated algorithm for BME evaluation was described. This fully automated algorithm was compared with other approaches in [32], further demonstrating its potential for clinical use. The following year, another algorithm for analyzing MR images of the SIJs in axial spondyloarthritis was developed by Bressem et al. [33]. In contrast to the algorithm described in [30], the algorithm of Bressem et al. [33] focuses only on classifying whole MR images as either normal or abnormal; that is, the location and the volume of the lesion are not determined using the algorithm [33].

The algorithm described in [30] was, however, developed and tested using a carefully selected dataset. During the selection, attention was paid to the high technical quality of the MR examination, which do not necessarily always meet everyday clinical conditions. Before the algorithm of [30] can be implemented in clinical settings, it must be demonstrated that it is not sensitive to typical variations in the MR acquisition protocol. For this reason, the aim of this study is to validate the performance of the fully automated algorithm [30] designed for BME evaluation depending on the technical correctness of the MRI examinations of the SIJs.

2. Materials and Methods

2.1. Material

The study obtained approval from the Institutional Bioethics Committee (No. Of approval: 1072.6120.332. 2022, date of approval: 18 January 2023). This is a retrospective study of 173 patients who underwent MRI examinations of the SIJs. In this group, 47% ($n = 82$) of patients were male, while 53% ($n = 91$) of patients were female. The median age of the patients was 31, with an IQR of 23 years (range 18–86 years). All of them underwent sacroiliac joint MRI due to suspected axSpA. Therefore, the patients population is very diverse and among them there are people without confirmed axSpA, people in the early stages of the axSpA, and those who were found to have irreversible changes after examination. Random selection of patients was crucial in order to evaluate the performance of the algorithm, as it best reflects the population that the algorithm will deal with if implemented as a tool used in daily practice by radiologists or other specialists. The same applies to the verification of the algorithm with regard to the technical correctness of the MRI examinations of the SIJs.

All analyses were based on processing T1-weighted, T2-weighted, and STIR sequence images. T2-weighted sequences were acquired in the sagittal plane, while T1-weighted and STIR sequences were in the coronal oblique plane, and the position of the patient remained unchanged during their acquisition time. The examinations involved in the present research were performed using a 3.0 Tesla MRI scanner (Achieva, Philips Healthcare, Amsterdam, The Netherlands) and an 8-channel phased-array XL-torso body matrix coil.

Detailed scan parameters were as follows:

- For T1-weighted turbo spin echo (TSE) sequence—TR 500 ms, TE 14 ms, flip angle 90, NEX 1, slice thickness 3 mm, matrix 560×560 , FOV $240 \times 240 \times 71$,
- For STIR TSE sequence—TR 5239 ms, TE 30 ms, inversion time 190 ms, flip angle 90, NEX 2, slice thickness 3 mm, matrix 400×400 , FOV $240 \times 240 \times 71$.

In each MRI examination, the number of slices in each series varies between 12 and 24.

2.2. Methods

In order to properly evaluate the performance of the algorithm depending on the technical correctness of the MRI examination of the sacroiliac joints, this study consisted of the following steps:

1. Assessment of the correctness of the alignment of the MRI sections of the SIJs.
2. Enhancement of the pre-existing algorithm in the form of post-processing adjustments.
3. Manual and automatic segmentation of the sacrum and iliac bones.
4. Evaluation of BME using the SPARCC scale.
5. Manual and automatic segmentation of BME.
6. Statistical analysis of the results.

2.2.1. Assessment of the Correctness of the Alignment of the MRI Section of the SIJs

In order to standardize the assessment, the researchers decided to create an angle, which will determine the technical correctness of the entire examination. This angle is called the deviation angle and is located between the fully correct line drawn between the posterior edges of the S1 and S2 vertebrae and the line that marks the actual plane in

which the slices were acquired in the T1 and STIR sequences. Owing to this method, the researchers could verify how the fully automated algorithm performs in real-life conditions. The greater the deviation angle measured by the investigators, the lower the quality of the slices in T1-weighted and STIR sequences. Slices obtained in an inaccurate plane do not fully visualize the sacroiliac joints, which impairs their assessment.

The deviation angles were measured on T2-weighted sequence slices obtained in the sagittal plane, as shown in Figure 1. Figure 2, presented below, shows the interrelationship of the three sequences of the same examination (as shown in Figure 1) that were used in this study. The RadiAnt DICOM Viewer was used to take measurements. All examinations were analyzed by two independent researchers in a blind study. The final results of the measurements were averaged to obtain a single deviation angle corresponding to each examination.

Furthermore, all examinations have been divided into four groups based on the quartile values of the angles measured in degrees, ensuring that the groups have similar sizes. The criteria for dividing the examinations into groups are listed below:

1. Angle dimensions [0; 2.2].
2. Angle dimensions (2.2; 5.7].
3. Angle dimensions (5.7; 10].
4. Angle dimensions (10; 29.2].



Figure 1. The measured deviation angle equals 5.3 degrees (group 2). The red line is the fully correct line drawn between the posterior edges of the S1 and S2 vertebrae. The yellow line marks the actual plane in which the slices were acquired.

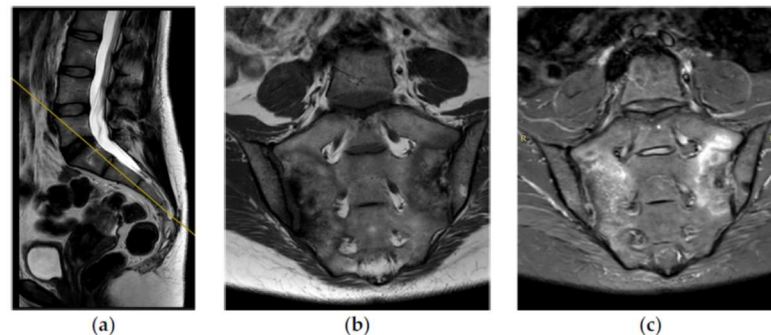


Figure 2. (a) Example of sagittal T2 series. Yellow line indicates the position of coronal projections (b,c). (b) Example of coronal T2 series. (c) Example of coronal STIR series.

2.2.2. Enhancement of the Pre-Existing Algorithm in the Form of Post-Processing Adjustments

To perform the detection of the first sacrum and iliac bones, and then the BME, the fully automated algorithm described previously was used [12,30]. The algorithm, described in detail in the study of Kucybała et al. [12] and Rzecki et al. [30], creates segmentations of three regions corresponding to both the iliac bones and sacrum in T1-weighted sequences, and then these segmentations are superimposed on STIR sequence so that the algorithm can perform segmentations of the BME. The transfer of bone segmentations from T1-weighted to STIR-weighted sequences is feasible due to the assumption that the patient's position was unchanged during the acquisition of both sequences.

Post-processing adjustments were implemented to adapt the performance of the algorithm [30] to the guidelines [9,10,15], which state that an inflammatory lesion can be identified if it is present on two consecutive MRI slices or if there is more than one lesion on a single slice. In addition, the inflammatory lesion must be located in typical anatomical areas, such as subchondral or periarticular bone marrow [9].

2.2.3. Manual and Automatic Segmentation of the Sacrum and Iliac Bones

In order to compare the performance of the improved algorithm depending on the technical correctness of the MRI of the sacroiliac joints, it is necessary to perform both manual and automatic bone segmentations. Therefore, it was decided to manually segment the iliac and sacral bones and then evaluate their agreement with the segmentations created by the algorithm. The area of the right and left iliac bones, as well as the sacrum, were manually labeled on consecutive slices of the T1-weighted sequence by one researcher. The segmentations were prepared manually with the 3D Slicer (version 4.11.20210226) program and then verified by two other members of the research team. After the verification, it was stated that the created segmentations cannot be more accurate and can serve as a reference for segmentations performed by the algorithm. The establishment of reference segmentation considerably simplifies the process of comparing algorithm performance, as it provides more tools that can assess the compatibility of human and artificial intelligence. The compatibility of both segmentations was evaluated by several means. Initially, to have all bone segmentations manually reviewed one by one by the researchers, a proprietary scale was introduced to assess compliance. The scale is shown in Figure 3 and was based on the SPARCC scale. In this visual scale, each examination can receive a maximum score of 48 points. Only six slices that represent the largest surface of the SIJs are selected and afterwards evaluated. Each SIJ is divided into quadrants. In each quadrant, the correspondence of manual and fully automated segmentation is evaluated; if

both segmentations correspond, one point is granted. Secondly, the Dice coefficient (DC) is calculated as follows:

$$DC = \frac{2|M \cap A|}{|M| + |A|}$$

where M and A stand for manually and automatically segmented bone regions, respectively, while $|X|$ for some region X denotes the volume (number of voxels) of X.

Scoring slice:

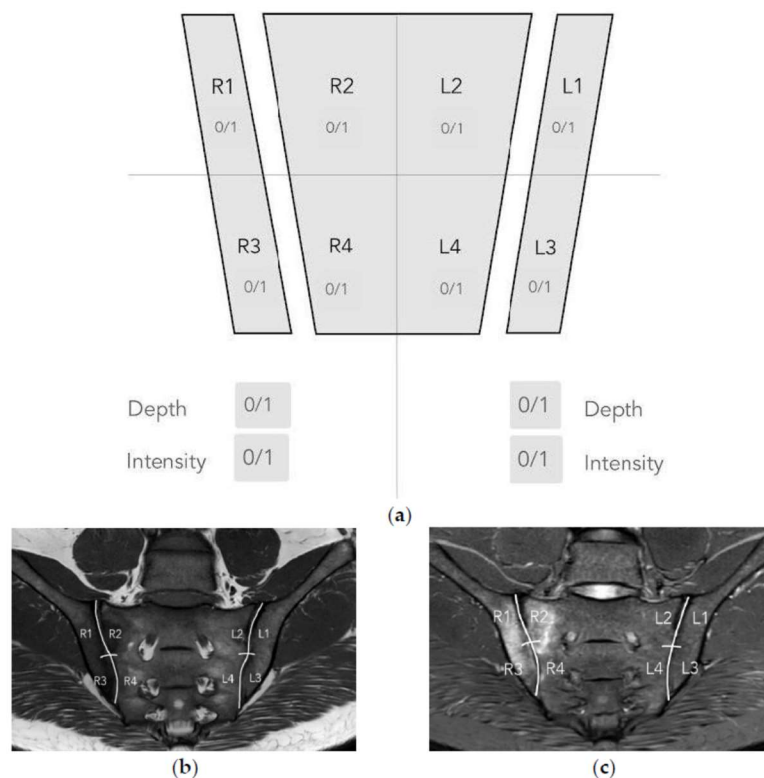


Figure 3. Scoring scale used in the study. The evaluation involves six slices of each examination. (a) Graphic illustrating the division of the SIJ into quadrants: R1—right iliac (upper), R2—right sacral (upper), R3—right iliac (lower), R4—right sacral (lower), L1—left iliac (upper), L2—left sacral (upper), L3—left iliac (lower), L4—left sacral (lower). Depth and intensity rating details (SPARCC scale) are provided below the graphic. (b) Quadrant division illustrated on the STIR sequence. (c) Corresponding quadrant division illustrated on the T1 sequence.

2.2.4. Evaluation of BME Using the SPARCC Scale

To assess the presence, depth, and intensity of BME, the SPARCC scale was used. Only six selected slices representing the largest proportion of the SIJ are evaluated. Points are assigned dichotomously: present—1, absent—0. Each SIJ is divided into four quadrants: 1 upper iliac, 2 lower iliac, 3 upper sacral, 4 lower sacral (Figure 3). The presence of increased signal in each quadrant is recorded. The maximum score for two joints in each slice is eight. The maximum score for the whole examination is 48. All lesions presented

in the iliac bone are evaluated, whereas in the sacrum, lesions medially extend as far as the lateral border of the sacral foramina. A score for “intensity” can be granted separately for each of the SIJs on each slice. The reference for awarding a point for intensity is high signal from slow-flowing venous blood within presacral veins. One point is awarded when the “intense” signal is present in at least one quadrant of the joint on a single slice. The maximum score for one slice is two, therefore for six slices it is 12. A score for “depth” can be granted separately for each of the SIJs on each slice. A lesion is classified as “deep” if there is a homogeneous and unambiguous increase in signal extending over a depth of at least 1 cm from the articular surface. One point is awarded when the “deep” signal is present in at least one quadrant of the joint on a single slice. The maximum score for one slice is two, therefore for six slices it is 12 [14].

The total maximum score is 72:

1. Presence of bone marrow edema = 48.
2. Presence of intense edema = 12.
3. Presence of deep edema = 12.

All examinations were analyzed by two researchers who did not contact each other during the SPARCC scale completion. After obtaining the scores, the results of the two researchers were compared, and examinations that were rated unequally were submitted to a consortium composed of all of members of the research team, who collectively decided on the ultimate scores.

2.2.5. Manual and Automatic Segmentation of BME

The manual segmentations of BME based on SPARCC scale scores were completed for each examination using the 3D Slicer (version 4.11.20210226) program. Segmentations were obtained on all slices of the STIR sequence of each examination. Once all the manual segmentations were produced, each segmentation was further verified by three researchers for complete accuracy and consistency. This method of creating reference segmentations was adopted because the evaluation of lesions is subjective (meaning that the ground truth is burdened with uncertainty, making the problem difficult). Therefore, it was decided that the review performed by a total of three researchers can indeed be considered reliable. The resulting segmentations were consensually recognized as reference segmentations to be subsequently used for verification of automatic segmentations. The evaluation of segmentations performed manually and those performed by the automated algorithm has also been verified in several ways. The first step was a semi-quantitative assessment based on a scale created by the researchers (Figure 3), similar to the scale used previously to evaluate the correspondence of the manual and automated segmentation of sacral and iliac bones. The maximum score was 48 points, with one point granted for each quadrant of both joints if the manual reference and automated segmentations equally detected or excluded inflammatory lesion. Due to this scale, all segmentations of inflammatory lesions were required to be viewed by the researchers.

In addition to this visual scale, both versions of segmentations were further compared in a quantitative manner. The automated segmentation of lesions assigned a real number to every voxel within the volume of interest, which can be interpreted as a probability that the voxel is within a lesion region. Then, if the probability is larger than some user-selected decision threshold, the voxel receives a lesion labeled. Otherwise, it receives a label of healthy tissue. Based on this labeling, the evaluation is further based on counting the voxels of true positive (TP), true negative (TN), false positive (FP) and false negative (FN). Voxels corresponding to areas of inflammatory lesions marked by both manual and automatic segmentations were considered true positive. Truly negative areas were those where the inflammatory lesions were not covered by any segmentation. On the basis of the above data, specificity, accuracy and sensitivity were calculated.

The selection of the decision threshold mentioned above is usually based on the analysis of the ROC (Receiver Operating Characteristic). To generate such curves, the decision threshold is varied from some low to some high value. Then, TP, TN, FP and FN are counted, and from these numbers, the false positive rate (FPR) and true positive rate (TPR) are calculated. The ROC curve is the plot of TPR vs. FPR. The area under the ROC curve (AUC ROC) is a measure of automated classification accuracy, with AUC ROC equal to one for a hypothetical ideal classification algorithm. The optimal decision threshold can be derived from the ROC curve, for example, as the one that maximizes the sum of specificity and sensitivity [12].

2.2.6. Statistical Analysis of the Results

Since the studies were divided into groups on the basis of the mean measured deviation angle of the two raters, the intraclass correlation coefficient (ICC) was calculated to test the absolute agreement of those raters. The ICC (2, 2) estimate and its 95% confidence interval were calculated based on the mean rating ($k = 2$), absolute agreement, and the two-way random effects model.

Statistical analysis was then applied to the bone and BME segmentations, visual scale results, and SPARCC scores. In particular, they were checked for differences in groups based on the deviation angle value using the Kruskal-Wallis H test due to the rank character of those scales. Additionally, the Dice coefficient (DC) was calculated on the basis of comparison between algorithm prediction and the manually created mask (ground truth) and analyzed in terms of group differences also using the Kruskal-Wallis H test. However, this coefficient was calculated only for bone segmentations due to its limitations when describing small structures [34]. Algorithm predictions for BME were evaluated with the use of ROC. ROC curves were calculated for all the samples and separately for the samples assigned to the four groups differing by the technical correctness of the MRI examination. Additionally, specificity, sensitivity and accuracy based on total number of voxels in algorithm predictions indicated as TP, TN, FP or FN when comparing with manual segmentations of BME were calculated, assuming the decision threshold equal to 0.5. Sensitivity based on the count of single lesions detected by the algorithm was also calculated.

Statistical analysis was performed using the Stata/SE 17.0 package with the assumption of a significance level at 0.05.

3. Results

3.1. Assessment of the Correctness of the Alignment of the MRI Section of the SIIJs

Overall, 20% ($n = 35$) of the examinations included in the study were performed perfectly correctly considering the technical aspect of the MRI procedure. The examination was defined as fully correct if the deviation angle measured by all of the researchers equaled 0 degrees (Figure 4). The median deviation angle was equal to 5.7 degrees. The maximal deviation angle measured was 29.2 degrees (Figure 5). The ICC (2, 2) was computed as 0.9960 (95% CI [0.9945, 0.9970]), which indicates excellent reliability between the researchers when measuring the deviation angle. Additionally, Figure 6 represents a Bland-Altman diagram with the limits of 95% agreement stated. The results of the division into quartiles due to the deviation angle measurements of all the examinations are shown in Table 1. The obtained division was considered to be valid for the whole study, and on its basis the analysis of the subsequent parts of the study was performed.

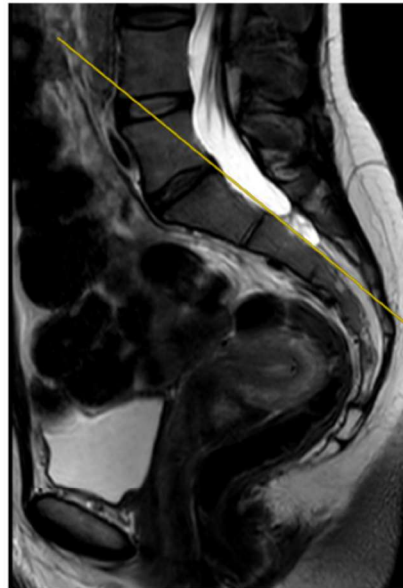


Figure 4. The measured deviation angle equals 0 degrees, properly performed MRI examination of the sacroiliac joints, T2-weighted sequence. The yellow line marks the actual plane in which the slices were acquired, while it is also the fully correct line drawn between the posterior edges of the S1 and S2 vertebrae.



Figure 5. The measured deviation angle equals 29.2 degrees (group 4), T2-weighted sequence. The red line is the fully correct line drawn between the posterior edges of the S1 and S2 vertebrae. The yellow line marks the actual plane in which the slices were acquired.

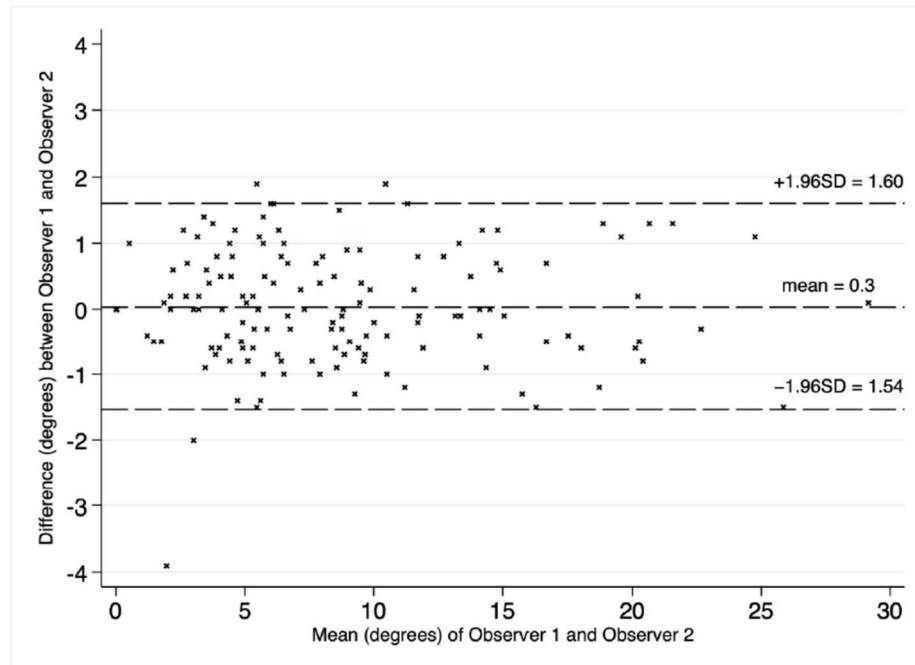


Figure 6. Difference between measurements of deviation angle (degrees) in 173 studies taken by Observer 1 and Observer 2 plotted against their mean.

Table 1. The results of the division of all examinations into quartiles.

		Age			Deviation Angle (Degrees)		
		Median (IQR)	Min	Max	Median (IQR)	Min	Max
Total	Females (<i>n</i> = 91)	33 (18)	10	86	5.9 (9.8)	0	25.9
	Males (<i>n</i> = 82)	29 (22)	8	64	5.65 (6.6)	0	29.2
	<i>n</i> = 173	31 (23)	8	86	5.7 (7.8)	0	29.2
Group 1	Females (<i>n</i> = 25)	36 (18)	10	86	0 (0)	0	2.1
	Males (<i>n</i> = 19)	36 (28)	8	63	0 (0)	0	2.2
	<i>n</i> = 44	36 (20)	8	86	0 (0)	0	2.2
Group 2	Females (<i>n</i> = 19)	41 (22)	15	67	4.1 (1)	2.7	5.7
	Males (<i>n</i> = 24)	28 (16.5)	10	57	4.9 (1.8)	2.6	5.7
	<i>n</i> = 43	30 (25)	10	67	4.4 (1.8)	2.6	5.7

Table 1. Cont.

		Age			Deviation Angle (Degrees)		
		Median (IQR)	Min	Max	Median (IQR)	Min	Max
Group 3	Females (<i>n</i> = 20)	29.5 (19.5)	12	55	7.85 (2.7)	5.8	9.9
	Males (<i>n</i> = 23)	29 (22)	11	64	8.4 (2.4)	6.0	10.0
	<i>n</i> = 43	29 (21)	11	64	8.4 (2.6)	5.8	10.0
Group 4	Females (<i>n</i> = 27)	30 (21)	13	68	14.9 (5.5)	10.5	25.9
	Males (<i>n</i> = 16)	27 (26)	11	52	14.45 (8.35)	11.2	29.2
	<i>n</i> = 43	28 (22)	11	68	14.8 (6.9)	10.5	29.2

3.2. Manual and Automatic Segmentation of the Sacrum and Iliac Bones

The results of the segmentation of the sacrum and iliac bones are shown in the Table 2. The score awarded by the researcher was calculated for each examination and ranged from 0 to 48 points, with 48 points were awarded in the absence of uncertainty about the complete validity of the automatic segmentation. Fourteen percent (*n* = 25) of examinations were given 48 points, while the minimum score amounted to 26 points. The median of scores was equal to 47 (IQR, 5). Samples of the manual and automatic segmentations of the sacrum and iliac bones are presented in Figure 7. Kruskal–Wallis H test ($H(3) = 0.512$, $p = 0.9162$) was not statistically significant when comparing the results of the visual scale between groups, which suggests no differences in algorithm performance depending on deviation angle value.

The Dice similarity coefficient for comparison between manual and automatic segmentations, averaged over 173 examinations, ranged from 0.9277 to the maximum of 0.9968 (Table 2). The mean value of DC was 0.9820 (95% CI [0.9804, 0.9835]). As shown in Table 2, the mean value of Dice similarity coefficients varied between the groups from 0.9795 (95% CI [0.9758, 0.9832]) in the 3rd group to 0.9839 (95% CI [0.9807, 0.9871]) in the 1st group. Analysis in terms of group differences of DC with Kruskal–Wallis H test yielded a statistically significant difference between groups, $H(3) = 8.362$, $p = 0.0391$. Post-hoc comparison with the use of Dunn’s test with Bonferroni adjustment revealed a difference between group one and group three, which was considered statistically significant ($p = 0.0166$).

Table 2. The results of the comparison between manual and automatic segmentations of the sacrum and iliac bones with the use of the visual scale (score 0–48) and Dice similarity coefficient.

Groups Based on Deviation Angle	Visual Scale			Dice Similarity Coefficient			
	Median (IQR)	Min	Max	Mean (SEM)	95% CI	Min	Max
Total	47 (5)	26	48	0.9820 (0.0008)	[0.9804, 0.9835]	0.9277	0.9968
Group 1 [0; 2.2]	47 (4)	34	48	0.9839 (0.0016)	[0.9807, 0.9871]	0.9340	0.9968
Group 2 (2.2; 5.7]	47 (4)	26	48	0.9825 (0.0012)	[0.9801, 0.9848]	0.9564	0.9962
Group 3 (5.7; 10]	46 (5)	32	48	0.9795 (0.0019)	[0.9758, 0.9832]	0.9277	0.9958
Group 4 (10; 29.2]	47 (5)	32	48	0.9819 (0.0014)	[0.9793, 0.9846]	0.9584	0.9960

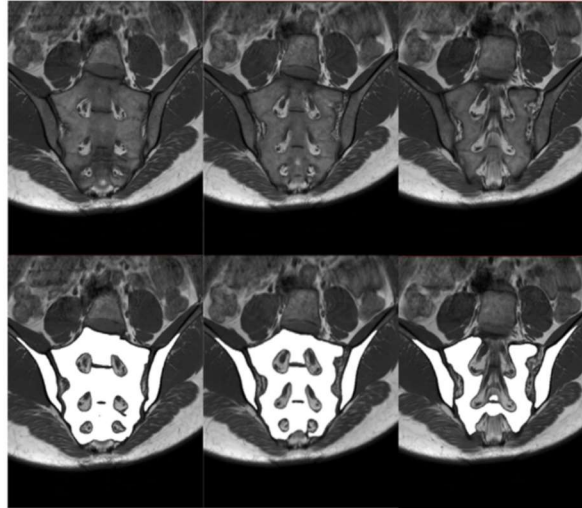


Figure 7. Sample slices of an average case (visual scale equal to 47, DC = 0.98): T1 sequence in the upper row, manual segmentation in the middle row and automated segmentation in the lower row.

3.3. Evaluation of BME Using the SPARCC Scale

The final results of the SPARCC scale assessment are shown in Table 3. It is worth noting that statistical analysis showed no differences between groups in SPARCC scale points, which indicates homogeneity of groups in terms of the advancement of BME. The difference of SPARCC points was also checked using the Kruskal–Wallis H test, and the result was not statistically significant, $H(3) = 0.754$, $p = 0.8604$.

Table 3. The results of SPARCC scale assessment.

Groups Based on Deviation Angle		SPARCC Scale								
		Median (IQR)	Minimal Value	Maximal Value	SPARCC = 0	SPARCC > 0	SPARCC DEPTH = 0	SPARCC DEPTH > 0	SPARCC INTENSITIVITY = 0	SPARCC INTENSITIVITY > 0
Total	Females (n = 91)	0 (5)	0	49	54	37	80	11	61	30
	Males (n = 82)	0 (6)	0	56	51	31	70	12	52	30
	n = 173	0 (5)	0	56	105	68	150	23	113	60
Group 1 [0; 2.2]	Females (n = 25)	0 (3)	0	48	14	11	21	4	15	10
	Males (n = 19)	0 (4)	0	20	10	9	15	4	11	8
	n = 44	0 (6.5)	0	48	24	20	36	8	26	18
Group 2 (2.2; 5.7]	Females (n = 19)	1 (6)	0	45	9	10	17	2	12	7
	Males (n = 24)	0 (6.5)	0	51	17	7	19	5	17	7
	n = 43	0 (6)	0	51	26	17	36	7	29	14
Group 3 (5.7; 10]	Females (n = 20)	0 (4)	0	49	13	7	16	4	14	6
	Males (n = 23)	0 (10)	0	56	15	8	20	3	15	8
	n = 43	0 (9)	0	56	28	15	36	7	29	14
Group 4 (10; 29.2]	Females (n = 27)	0 (5)	0	25	18	9	26	1	20	7
	Males (n = 16)	0 (4)	0	31	9	7	16	0	9	7
	n = 43	0 (4)	0	31	27	16	42	1	29	14

3.4. Manual and Automatic Segmentation of BME

The sample comparison of the performance of manual and automatic segmentations of BME is presented in Figure 8. The results of assessing the compatibility of manual and automatic BME segmentations with the visual scale described previously are provided in Table 4. Differences between the groups were checked using Kruskal–Wallis H test, which resulted in not being statistically significant, $H(3) = 1.125$, $p = 0.7710$. This outcome implies no difference in the algorithm's performance in BME segmentation in relationship to the deviation angle. Due to the limitations of the SPARCC scale, the number of examinations which points were awarded ($\text{SPARCC} > 0$, $n = 68$) differs from the number of examinations with BME recognized when preparing manual segmentations ($n = 83$).

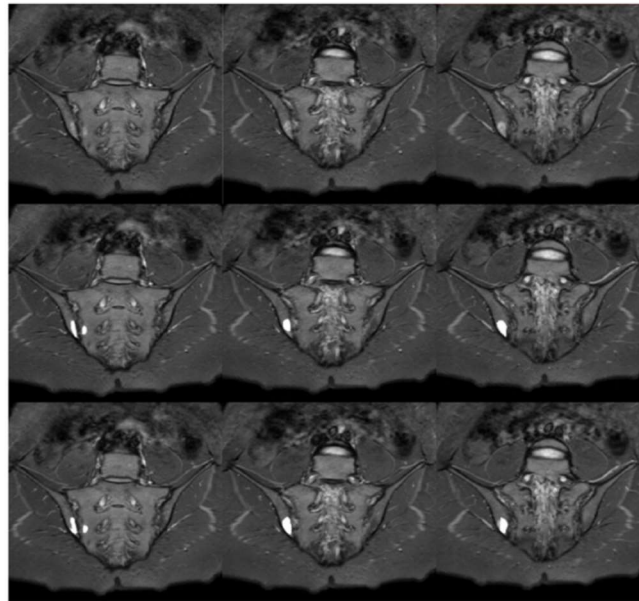


Figure 8. Sample slices with inflammatory lesions ($\text{SPARCC} = 17$): STIR sequence in the upper row, manual segmentation in the middle row and automated segmentation in the lower row.

Table 4. The results of the assessment of the compatibility between manual and automatic BME segmentations.

Groups Based on Deviation Angle	Visual Scale		
	Median (IQR)	Min	Max
Total	43 (7)	22	48
Group 1 [0; 2.2]	42.5 (9)	22	48
Group 2 (2.2; 5.7]	43 (8)	23	48
Group 3 (5.7; 10]	43 (8)	25	48
Group 4 (10; 29.2]	45 (7)	18	48

Table 5 summarizes the results of the visual scoring scale with the division of each joint into quadrants. These results suggest that the algorithm underperforms when searching for lesions in quadrants lying on the sacral bone, due to higher values of interquartile range. Computed Receiver Operating Characteristics (ROC) curves are presented in Figure 9. The area under the curve (AUC) for all examinations is equal to 0.895. In the selected groups, the highest values were in groups 2 (AUC = 0.917) and 3 (AUC = 0.923), while the smallest in group 1 (AUC = 0.823) and group 4 (AUC = 0.887).

Table 5. The summary of the results of visual scale assessment with the division into quadrants of each SIJ.

Groups Based on Deviation Angle	Median for the Sum of Points Scored on Six Slices in Each Quadrant (IQR—Interquartile Range)			
	Right Joint		Left Joint	
	Upper iliac quadrant	Upper sacrum quadrant	Upper sacrum quadrant	Upper iliac quadrant
Total	6 (0)	6 (1)	5 (2)	6 (0)
	6 (0)	6 (1)	5 (3)	6 (1)
	Lower iliac quadrant	Lower sacrum quadrant	Lower sacrum quadrant	Lower iliac quadrant
Group 1 [0; 2.2]	Right joint		Left joint	
	Upper iliac quadrant	Upper sacrum quadrant	Upper sacrum quadrant	Upper iliac quadrant
	6 (0)	6 (1)	4.5 (2)	6 (0)
	6 (0)	6 (1.5)	5 (3)	6 (1)
Group 2 (2.2; 5.7]	Lower iliac quadrant	Lower sacrum quadrant	Lower sacrum quadrant	Lower iliac quadrant
	Right joint		Left joint	
	Upper iliac quadrant	Upper sacrum quadrant	Upper sacrum quadrant	Upper iliac quadrant
Group 3 (5.7; 10]	6 (0)	6 (2)	5 (2)	6 (0)
	6 (1)	6 (2)	5 (3)	6 (2)
	Lower iliac quadrant	Lower sacrum quadrant	Lower sacrum quadrant	Lower iliac quadrant
Group 4 (10; 29.2]	Right joint		Left joint	
	Upper iliac quadrant	Upper sacrum quadrant	Upper sacrum quadrant	Upper iliac quadrant
	6 (0)	6 (1)	5 (2)	6 (1)
	6 (1)	6 (1)	6 (3)	6 (1)
Group 5 (29.2; 48.5]	Lower iliac quadrant	Lower sacrum quadrant	Lower sacrum quadrant	Lower iliac quadrant
	Right joint		Left joint	
	Upper iliac quadrant	Upper sacrum quadrant	Upper sacrum quadrant	Upper iliac quadrant
Group 6 (48.5; 67.7]	6 (0)	6 (1)	6 (2)	6 (0)
	6 (0)	6 (2)	5 (3)	6 (1)
	Lower iliac quadrant	Lower sacrum quadrant	Lower sacrum quadrant	Lower iliac quadrant

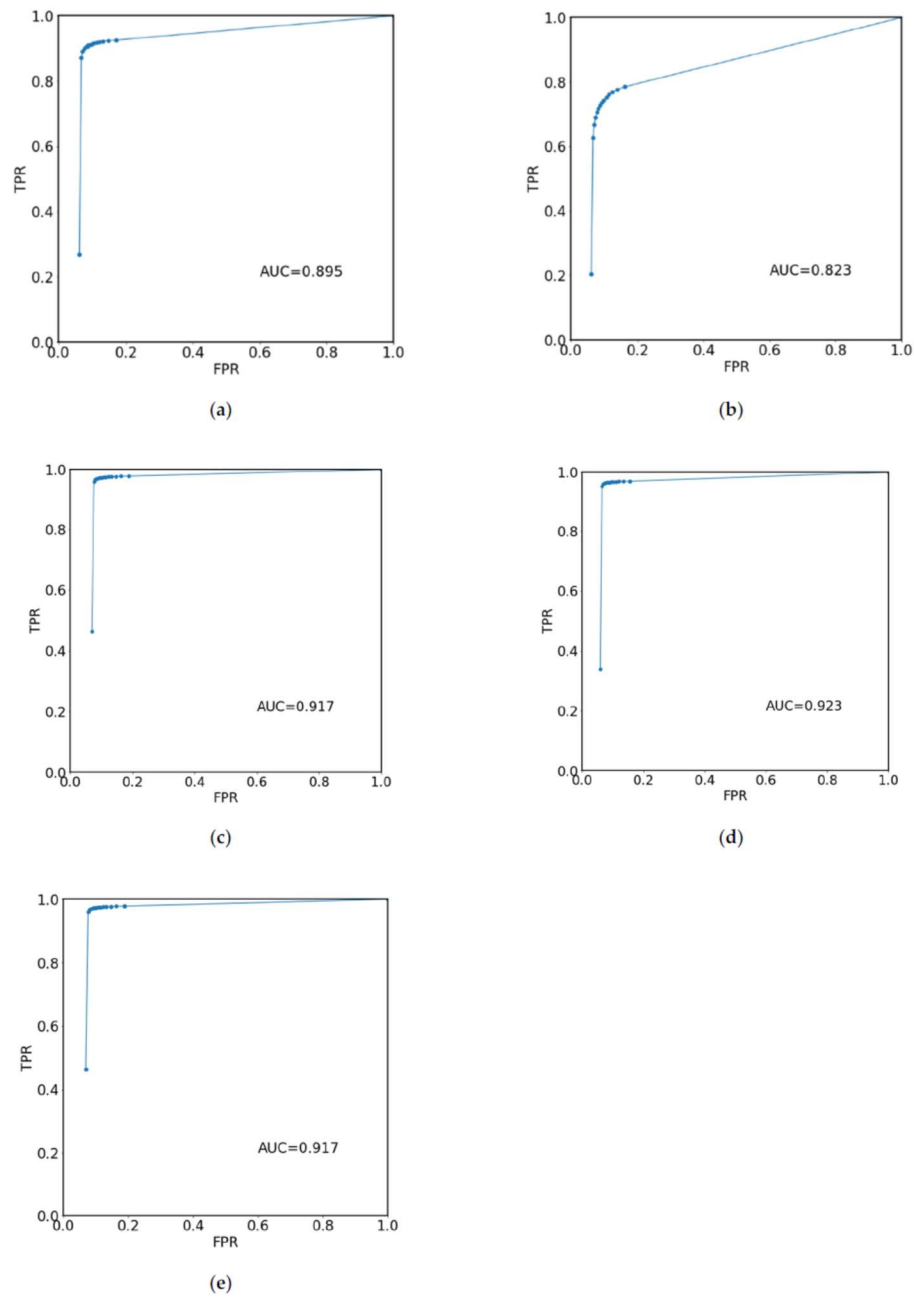


Figure 9. ROC curves calculated for all the samples (a) and separately for the samples assigned to the four groups: (b) Group 1; (c) Group 2; (d) Group 3; (e) Group 4.

In order to further evaluate the performance of the algorithm, sensitivity, specificity and accuracy were also calculated basing on the total sum of voxels recognized as TP, TN, FP and FN. Moreover, the sensitivity for recognizing singular lesions was calculated. The results of these calculations are included in Table 6.

Table 6. The results of sensitivity, specificity and accuracy calculated based on the total sum of voxels recognized as TP, TN, FP and FN together with the results of sensitivity calculated from the total amount of lesions recognized as TP and FN by the algorithm.

Groups Based on Deviation Angle		Total Number of Pixels	Total Number of Lesions
Total	Sensitivity	0.76	0.75
	Specificity	0.97	-
	Accuracy	0.97	-
Group 1 [0; 2.2]	Sensitivity	0.58	0.80
	Specificity	0.97	-
	Accuracy	0.96	-
Group 2 (2.2; 5.7]	Sensitivity	0.83	0.78
	Specificity	0.97	-
	Accuracy	0.96	-
Group 3 (5.7; 10]	Sensitivity	0.83	0.77
	Specificity	0.97	-
	Accuracy	0.97	-
Group 4 (10; 29.2]	Sensitivity	0.70	0.66
	Specificity	0.97	-
	Accuracy	0.97	-

3.5. Summary of the Results

The most important data that summarize the performance of the algorithm is presented in Table 7.

Table 7. Summary of the most important results ¹.

		Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Differences between Groups
Bone segmentation	Visual scale [Median (IQR)]	47 (4)	47 (4)	46 (5)	47 (5)	No
	Dice similarity coefficient	0.9839 (0.0016)	0.9825 (0.0012)	0.9795 (0.0019)	0.9819 (0.0014)	Yes ²
BME segmentation	Visual scale [Median (IQR)]	42.5 (9)	43 (8)	43 (8)	45 (7)	No
	SPARCC [Median (IQR)]	0 (6.5)	0 (6)	0 (9)	0 (4)	No
	AUC [Value]	0.823	0.917	0.923	0.917	-

¹ Detailed description is provided in text. ² Post-hoc analysis showed difference between group 1 and group 3.

4. Discussion

The technical aspect of performing sacroiliac joint MRI is often omitted in research studies. For radiologists to correctly evaluate the examination, it is crucial that the obtained images adequately represent the joints. Due to the anatomy of the pelvic and iliac bones, improper adjustment of the scanning plane can result in obtaining a completely different

image than expected. For this reason, when developing algorithms aimed at assisting clinicians in the evaluation of SIJs, it is crucial to also retest them on examinations that were not performed completely appropriately in the technical aspect. The angle of deviation was selected as a method of assessing the technical correctness of the examination, since it determines the visual appearance of the obtained slices in the STIR sequence, which is used to assess BME.

Dividing all examinations into equal groups on the basis of the deviation angle enabled verification of the fully automated algorithm's performance under various parameters. In addition, each group was similar in terms of the number of studies in which SPARCC was 0 or was >0 (Table 3). The results of the work demonstrated that despite the possibility that the algorithm could perform less properly with examinations that are not fully correct, it performs equally satisfactorily regardless of the deviation angle.

None of the previously developed semi-automatic or fully automatic algorithms [12,30,31,33] created for BME detection in the SIJs have not been tested on such a large number of examinations and against a technical correctness of the examination. Precisely for this reason, it makes the improved algorithm presented in this paper superior to previous ones. It is worth noting that machine learning algorithms' performance critically depends on the size of the sample used during training, on the basis of which artificial intelligence "learns" to recognize a particular element. Therefore, it can create a sort of pattern that may eventually serve to distinguish pathology from normality [35]. Hence, the more extensive collection of examinations is assembled, the better the results achieved by the algorithm.

In order to segment BME in general, it is obligatory to correctly perform the bone segmentation. Therefore, it is essential for the fully automated algorithm to first achieve quality bone segmentation results, such as those reached in this study, as the average DC score is 0.9820 (95% CI [0.9804, 0.9835]), and even the minimum DC = 0.9277, which is also satisfactory. Statistical analysis does not disclose significant differences in DC values between groups one and three; however, obtained values of DC in all groups are high enough to assume that the algorithm detects bones accurately irrespective of the deviation angle.

Segmentation of BME is performed by the algorithm only on the region of bones marked in the previous segmentation. For this reason, if bone segmentation is performed correctly regardless the technical correctness of the examination, segmentation of BME as well will be performed within the relevant regions.

In order to compare manual and automatic segmentation of inflammatory lesions, not only a visual scale based on the SPARCC scale was used but also a mathematical evaluation of voxels, which eliminated the limitation of the visual scale resulting from the selection of only six slices in each examination. However, it is important to remember that the visual evaluation of the segmentations is essential since as of now, the radiologists' expertise is considered to be the ground truth.

Compared to the algorithm created by Bressem [33], the algorithm developed by our research team allows not only to globally determine whether a lesion is present in a given study but also to locate it in a specific quadrant of SIJs. In addition, what distinguishes our algorithm from the other one [33] is the ability to measure the size of the BME. This may prove useful in further studies on the correlation of inflammatory lesions with symptom severity in patients with axial spondyloarthritis.

With this study, the fully automated algorithm for detecting BME was successfully validated on a number of examinations at least five times greater than the number of examinations on which it was initially created. It is worth mentioning that the age of the patients included in the study ranged from 18 to 86 years, which allows to conclude that the algorithm may have clinical application in the detection of BME in adults.

In conclusion, the fully automated algorithm remains competent to satisfactorily evaluate inflammatory changes in MRI examinations of the sacroiliac joints regardless of the deviation angle differences described. In addition, the algorithm was demonstrated to be useful for the exclusion of BME.

Author Contributions: Conceptualization, W.W.; methodology, J.O., M.W., A.R., Z.T., M.K. and W.W.; software, Z.T.; validation, J.O., M.W., A.R., M.K. and W.W.; formal analysis, M.W.; investigation, J.O., Z.O. and M.K.; resources, W.W.; data curation, J.O., M.W. and W.W.; writing—original draft preparation, J.O., M.W., A.R., Z.T. and Z.O.; writing—review and editing, J.O., M.W., A.R., Z.T., Z.O., M.K. and W.W.; project administration, W.W. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of Jagiellonian University Bioethics Committee (1072.6120.332.2022, 18 January 2023).

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to the fact that the study was a retrospective, fully anonymized study and was based on an analysis of MRI examinations already performed on patients. In addition, consent was obtained from the institutions from where the data used in the study were obtained. It must be indicated that all examinations used in the study were anonymized by institutions providing them before the researchers received them.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Sieper, J.; Poddubnyy, D. Axial Spondyloarthritis. *Lancet* **2017**, *390*, 73–84. [\[CrossRef\]](#)
2. Wang, R.; Ward, M.M. Epidemiology of Axial Spondyloarthritis: An Update. *Curr. Opin. Rheumatol.* **2018**, *30*, 137–143. [\[CrossRef\]](#)
3. Wright, G.C.; Kaine, J.; Deodhar, A. Understanding Differences between Men and Women with Axial Spondyloarthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* **2020**, *50*, 687–694. [\[CrossRef\]](#)
4. Dean, L.E.; Jones, G.T.; MacDonald, A.G.; Downham, C.; Sturrock, R.D.; Macfarlane, G.J. Global Prevalence of Ankylosing Spondylitis. *Rheumatology* **2014**, *53*, 650–657. [\[CrossRef\]](#)
5. Rudwaleit, M.; van der Heijde, D.; Landewé, R.; Listing, J.; Akkoc, N.; Brandt, J.; Braun, J.; Chou, C.T.; Collantes-Estevez, E.; Dougados, M.; et al. The Development of Assessment of SpondyloArthritis International Society Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part II): Validation and Final Selection. *Ann. Rheum. Dis.* **2009**, *68*, 777–783. [\[CrossRef\]](#)
6. Strand, V.; Singh, J.A. Patient Burden of Axial Spondyloarthritis. *J. Clin. Rheumatol.* **2017**, *23*, 383–391. [\[CrossRef\]](#)
7. Reijnders, M. Axial Skeleton Bone Marrow Changes in Inflammatory Rheumatologic Disorders. *Semin. Musculoskelet. Radiol.* **2023**, *27*, 091–102. [\[CrossRef\]](#)
8. Obuchowicz, R.; Bonczar, M. Ultrasonographic Differentiation of Lateral Elbow Pain. *Ultrasound Int. Open* **2016**, *2*, E38–E46. [\[CrossRef\]](#)
9. Sieper, J.; Rudwaleit, M.; Baraliakos, X.; Brandt, J.; Braun, J.; Burgos-Vargas, R.; Dougados, M.; Hermann, K.-G.; Landewé, R.; Maksymowych, W.; et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) Handbook: A Guide to Assess Spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2009**, *68* (Suppl. 2), ii1–ii44. [\[CrossRef\]](#)
10. Rudwaleit, M.; Jurik, A.G.; Hermann, K.-G.A.; Landewé, R.; van der Heijde, D.; Baraliakos, X.; Marzo-Ortega, H.; Ostergaard, M.; Braun, J.; Sieper, J. 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**, *68*, 1520–1527. [\[CrossRef\]](#)
11. Jurik, A.G. Diagnostics of Sacroiliac Joint Differentials to Axial Spondyloarthritis Changes by Magnetic Resonance Imaging. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 1039. [\[CrossRef\]](#)
12. Kucybała, I.; Tabor, Z.; Polak, J.; Urbanik, A.; Wojciechowski, W. The Semi-Automated Algorithm for the Detection of Bone Marrow Oedema Lesions in Patients with Axial Spondyloarthritis. *Rheumatol. Int.* **2020**, *40*, 625–633. [\[CrossRef\]](#)
13. Tsoi, C.; Griffith, J.F.; Lee, R.K.L.; Wong, P.C.H.; Tam, L.S. Imaging of Sacroiliitis: Current Status, Limitations and Pitfalls. *Quant. Imaging Med. Surg.* **2019**, *9*, 318–335. [\[CrossRef\]](#)
14. Maksymowych, W.P.; Lambert, R.G.; Baraliakos, X.; Weber, U.; Machado, P.M.; Pedersen, S.J.; de Hooge, M.; Sieper, J.; Wichuk, S.; Poddubnyy, D.; et al. Data-Driven Definitions for Active and Structural MRI Lesions in the Sacroiliac Joint in Spondyloarthritis and Their Predictive Utility. *Rheumatology* **2021**, *60*, 4778–4789. [\[CrossRef\]](#)
15. Maksymowych, W.P.; Inman, R.D.; Salonen, D.; Dhillon, S.S.; Williams, M.; Stone, M.; Conner-Spady, B.; Palsat, J.; Lambert, R.G.W. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Index for Assessment of Sacroiliac Joint Inflammation in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum.* **2005**, *53*, 703–709. [\[CrossRef\]](#)
16. Wendling, D.; Claudepierre, P.; Prati, C. Early Diagnosis and Management Are Crucial in Spondyloarthritis. *Jt. Bone Spine* **2013**, *80*, 582–585. [\[CrossRef\]](#)
17. Lambert, R.G.W.; Bakker, P.A.C.; van der Heijde, D.; Weber, U.; Rudwaleit, M.; Hermann, K.-G.A.; Sieper, J.; Baraliakos, X.; Bennett, A.; Braun, J.; et al. Defining Active Sacroiliitis on MRI for Classification of Axial Spondyloarthritis: Update by the ASAS MRI Working Group. *Ann. Rheum. Dis.* **2016**, *75*, 1958–1963. [\[CrossRef\]](#)

18. Lapane, K.L.; Dubé, C.; Ferrucci, K.; Khan, S.; Kuhn, K.A.; Yi, E.; Kay, J.; Liu, S.-H. Patient Perspectives on Health Care Provider Practices Leading to an Axial Spondyloarthritis Diagnosis: An Exploratory Qualitative Research Study. *BMC Fam. Pract.* **2021**, *22*, 251. [\[CrossRef\]](#)
19. Hay, C.A.; Packham, J.; Ryan, S.; Mallen, C.D.; Chatzixenitidis, A.; Prior, J.A. Diagnostic Delay in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review. *Clin. Rheumatol.* **2022**, *41*, 1939–1950. [\[CrossRef\]](#)
20. Akgul, O. Classification Criteria for Spondyloarthropathies. *World J. Orthop.* **2011**, *2*, 107. [\[CrossRef\]](#)
21. Colbert, R.A. Early Axial Spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* **2010**, *22*, 603–607. [\[CrossRef\]](#)
22. Maksymowych, W.P. The Role of Imaging in the Diagnosis and Management of Axial Spondyloarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2019**, *15*, 657–672. [\[CrossRef\]](#)
23. Ramiro, S.; Nikiphorou, E.; Sepriano, A.; Ortolan, A.; Webers, C.; Baraliakos, X.; Landewé, R.B.M.; Van den Bosch, F.E.; Boteva, B.; Bremander, A.; et al. ASAS-EULAR Recommendations for the Management of Axial Spondyloarthritis: 2022 Update. *Ann. Rheum. Dis.* **2023**, *82*, 19–34. [\[CrossRef\]](#)
24. Tam, L.S.; Wei, J.C.-C.; Aggarwal, A.; Baek, H.J.; Cheung, P.P.; Chiowchanwisawakit, P.; Dans, L.; Gu, J.; Hagino, N.; Kishimoto, M.; et al. 2018 APLAR Axial Spondyloarthritis Treatment Recommendations. *Int. J. Rheum. Dis.* **2019**, *22*, 340–356. [\[CrossRef\]](#)
25. Aouad, K.; Ziade, N.; Baraliakos, X. Structural Progression in Axial Spondyloarthritis. *Jt. Bone Spine* **2020**, *87*, 131–136. [\[CrossRef\]](#)
26. Stoel, B. Use of Artificial Intelligence in Imaging in Rheumatology—Current Status and Future Perspectives. *RMD Open* **2020**, *6*, e001063. [\[CrossRef\]](#)
27. Erickson, B.J.; Korfiatis, P.; Akkus, Z.; Kline, T.L. Machine Learning for Medical Imaging. *Radiographics* **2017**, *37*, 505–515. [\[CrossRef\]](#)
28. Chartrand, G.; Cheng, P.M.; Vorontsov, E.; Drozdal, M.; Turcotte, S.; Pal, C.J.; Kadoury, S.; Tang, A. Deep Learning: A Primer for Radiologists. *Radiographics* **2017**, *37*, 2113–2131. [\[CrossRef\]](#)
29. Faleiros, M.C.; Nogueira-Barbosa, M.H.; Dalto, V.F.; Júnior, J.R.F.; Tenório, A.P.M.; Luppino-Assad, R.; Louzada-Junior, P.; Rangayyan, R.M.; de Azevedo-Marques, P.M. Machine Learning Techniques for Computer-Aided Classification of Active Inflammatory Sacroiliitis in Magnetic Resonance Imaging. *Adv. Rheumatol.* **2020**, *60*, 25. [\[CrossRef\]](#)
30. Rzecki, K.; Kucybała, I.; Gut, D.; Jarosz, A.; Nabagło, T.; Tabor, Z.; Wojciechowski, W. Fully Automated Algorithm for the Detection of Bone Marrow Oedema Lesions in Patients with Axial Spondyloarthritis—Feasibility Study. *Biocybern. Biomed. Eng.* **2021**, *41*, 833–853. [\[CrossRef\]](#)
31. Zarco, P.; Almodóvar, R.; Bueno, Á.; Molinero, L.M.; SCAISS Study Group. Development and Validation of SCAISS, a Tool for Semi-Automated Quantification of Sacroiliitis by Magnetic Resonance in Spondyloarthritis. *Rheumatol. Int.* **2018**, *38*, 1919–1926. [\[CrossRef\]](#)
32. Garrido-González, C.; Pineda, M.L.; Garrido-Castro, J.L.; Tabor, Z.; Kucybała, I.; Wojciechowski, W.; Zarco-Montejo, P.; Almodovar, R. Collantes Estevez POS0958 Responsiveness of conventional, semi-automatic and full-automatic methods to quantify marrow bone edema lesions in MRI of axial spondyloarthritis patients: A pilot study. *Ann. Rheum. Dis.* **2021**, *80*, 743–744. [\[CrossRef\]](#)
33. Bressemer, K.K.; Adams, L.C.; Proft, F.; Hermann, K.G.A.; Diekhoff, T.; Spiller, L.; Niehues, S.M.; Makowski, M.R.; Hamm, B.; Protopopov, M.; et al. Deep Learning Detects Changes Indicative of Axial Spondyloarthritis at MRI of Sacroiliac Joints. *Radiology* **2022**, *305*, 655–665. [\[CrossRef\]](#)
34. Reinke, A.; Tizabi, M.D.; Sudre, C.H.; Eisenmann, M.; Rädtsch, T.; Baumgartner, M.; Acion, L.; Antonelli, M.; Arbel, T.; Bakas, S.; et al. Common Limitations of Image Processing Metrics: A Picture Story. *arXiv* **2021**, arXiv:2104.05642.
35. Szegedy, C.; Wei, L.; Yangqing, J.; Sermanet, P.; Reed, S.; Anguelov, D. Going Deeper with Convolutions. In Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), Boston, MA, USA, 7–12 June 2015; pp. 1–9.

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

10. Artykuł nr 5

Ozga Joanna, Mężyk Elżbieta, Kmieciak Wojciech,
Wojciechowski Wadim, Żuber Zbigniew

Coexisting Sacroiliac Arthritis and Chronic Nonbacterial
Osteomyelitis in an Adolescent with Ehlers-Danlos Syndrome: A Case
Report and Treatment Success

American Journal of Case Reports 2024; 25:e943579
2024

Opis przypadku

10.1. Cel

Opis przypadku ma na celu ukazanie klinicznego zastosowania rezonansu magnetycznego układu mięśniowo-szkieletowego w diagnostyce pacjentki z klasyczną postacią zespołu Ehlersa-Danlosa, przewlekłym niebakteryjnym zapaleniem kości i szpiku oraz współistniejącym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych.

10.2. Opis przypadku

W listopadzie 2022 r. 17,5-letnia pacjentka została przyjęta do Kliniki Pediatrii, Reumatologii, Alergologii i Chorób Rzadkich Wojewódzkiego Szpitala Dziecięcego im. Św. Ludwika w Krakowie z powodu bólu łopatki, kręgosłupa piersiowego, barków oraz stawów biodrowych. Skarżyła się również na sztywność poranną trwającą do około godziny. W czerwcu 2015 roku u pacjentki zdiagnozowano przewlekłe niebakteryjne zapalenie kości i szpiku. Pacjentka przyjmowała od dłuższego czasu kwas ryzedronowy w dawce 35 mg, metotreksat w dawce 20 mg, kwas foliowy w dawce 15 mg raz w tygodniu oraz witaminę D3 w dawce 2000 jednostek na dobę.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono przeprosty w stawach kolanowych i łokciowych, nadmierną ruchomość paliczków, zwiększony zakres ruchu w stawach biodrowych, przy prawidłowej sile i napięciu mięśniowym. Uwagę zwracał wzrost pacjentki wynoszący 182 cm oraz obecność siatki naczyńowej na skórze prawej strony żuchwy. Na skórze uda lewego w okolicy krętarzowej oraz na grzbietowej powierzchni prawej stopy na granicy śródstopno-palczkowej znajdowały się wygojone blizny. W wywiadzie rodzinnym odnotowano ojca leczonego biologicznie z powodu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i współistniejącej choroby Leśniowskiego-Crohna oraz matkę z rozpoznaniem sarkoidozy.

Badania laboratoryjne krwi wykonane podczas hospitalizacji wykazały niewielką leukocytozę do 10 550/ μ l (wartość referencyjna 4 190-9 430/ μ l), prawidłową wartość CRP < 5 mg/l (wartość referencyjna < 10 mg/l), spadek erytrocytów do 3 550 000/ μ l (wartość referencyjna 4 100 000-5 100 000/ μ l), hemoglobiny do 9,6 g/dl (wartość referencyjna 10,8-13,3 g/dl), hematokryt do 28,7% (wartość referencyjna 33,4-40,4%) i wzrost liczby płytek krwi do 366 000/ μ l (wartość referencyjna 194 000-345 000/ μ l), bez innych istotnych nieprawidłowości. Parametry czynności wątroby i nerek były prawidłowe: stężenie mocznika we krwi 4,29 mmol/l (wartość referencyjna 2,7-7 mmol/l), kreatyniny 63,55 μ mol/l (wartość referencyjna 40-69

μmol/l), AST 19U/l (wartość referencyjna 15-45 U/l) i ALT 15 IU/ml (wartość referencyjna 10-40 IU/ml). Wyniki badań na obecność HLA-B27 i HLA-Cw6 były ujemne. Hipermobilność stawów, obecność zmian skórnych żuchwy i trudno gojące się blizny po biopsjach diagnostycznych sugerowały klasyczny typ zespołu Ehlersa-Danlosa. Pacjentka spełniała 2 z głównych kryteriów klasycznego EDS przedstawionych przez Malfait i wsp. w międzynarodowej klasyfikacji zespołów Ehlersa-Danlosa z 2017 roku [38], którymi były nadmierna rozciągliwość skóry i ogólna hipermobilność stawów, oraz 3 pomniejsze kryteria, którymi były delikatna, aksamitna skóra, kruchość skóry i powikłania hipermobilności stawów. Na podstawie tych kryteriów klinicznych postawiono diagnozę EDS typu klasycznego. W związku z powyższym rozpoznaniem pacjentka została skonsultowana przez kardiologa, który wykonał elektrokardiogram i przezklatkowe badanie echokardiograficzne, nie stwierdzając żadnych zmian patologicznych.

Rezonans magnetyczny kręgosłupa piersiowego (Th) wykazał pogłębioną kifozę z prawostronnym skrzywieniem kręgosłupa piersiowego, a także minimalnie obniżoną wysokość w przednich częściach trzonów kręgów Th5-Th7 z nierównościami ich blaszek granicznych, dyskretnie złamanie blaszki granicznej górnej trzonu kręgu Th3 oraz krążki międzykręgowe Th2/Th3 i Th7/Th8 o obniżonej wysokości z cechami dehydratacji. Ponadto obszary obrzęku szpiku kostnego w obrębie trzonów kręgów Th3, Th4 i Th7 oraz głowy siódmego żebra po stronie lewej potwierdziły stan zapalny kości.

Wykonano również MR SKB, uwidaczniając obustronny obrzęk szpiku kostnego w kości krzyżowej i prawej kości biodrowej w obszarze przylegającym do SKB oraz obszary odpowiadające ogniskom metaplazji tkanki tłuszczowej w tych samych kościach.

U pacjentki zdiagnozowano aktywne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych nakładające się na CNO, ze współistnieniem klasycznego typu EDS. Pacjentkę wypisano ze szpitala ze zmodyfikowanym leczeniem: kwas ryzedronowy w dawce 35 mg, metotreksat 20 mg i kwas foliowy 15 mg raz w tygodniu oraz witamina D3 2000 jednostek dziennie, z dodatkowym leczeniem meloksykamem 15 mg raz dziennie oraz sulfasalazyną 500 mg dwa razy dziennie.

Podczas wizyty kontrolnej w Klinice Pediatrii, Reumatologii, Alergologii i Chorób Rzadkich Wojewódzkiego Szpitala Dziecięcego im. Św. Ludwika w Krakowie w grudniu 2022 roku pacjentka nie zgłaszała żadnych nowych dolegliwości, a jej stan zdrowia uległ poprawie. Podczas badania fizykalnego stwierdzono obecność siatki naczyniowej na skórze prawej strony

żuchwy, wygojone blizny na skórze uda lewego w okolicy krętarzowej oraz na grzbietowej powierzchni prawej stopy na granicy śródstopno-paliczkowej. Obrysy stawów nie były powiększone. W stawach kolanowych oraz łokciowych stwierdzono nadmierny wyprost oraz nadmierną ruchomość paliczków i zwiększony zakres ruchu w stawach biodrowych. Siła i napięcie mięśni były prawidłowe.

W wynikach badań laboratoryjnych krwi wykonanych podczas tej hospitalizacji w porównaniu z wynikami przed modyfikacją leczenia wykazano, obniżenie liczby leukocytów do wartości referencyjnych na poziomie $6\,440/\mu\text{l}$ (wartość referencyjna $4\,190\text{--}9\,430/\mu$), prawidłową wartość CRP $< 5\text{ mg/l}$ (wartość referencyjna $< 10\text{ mg/l}$), zwiększenie liczby erytrocytów do $3\,830\,000/\mu\text{l}$ (wartość referencyjna $4\,100\,000\text{--}5\,100\,000/\mu\text{l}$), obniżenie stężenia hemoglobiny do $9,9\text{ g/dl}$ (wartość referencyjna $10,8\text{--}13,3\text{ g/dl}$), hematokrytu do $30,3\%$ (wartość referencyjna $33,4\text{--}40,4\%$) oraz liczby płytek krwi do $346\,000/\mu\text{l}$ (wartość referencyjna $194\,000\text{--}345\,000/\mu\text{l}$). Parametry czynności wątroby i nerek pozostawały w normie: stężenie mocznika we krwi wynosiło $4,08\text{ mmol/l}$ (wartość referencyjna $2,7\text{--}7\text{ mmol/l}$), kreatyniny $63,3\text{ }\mu\text{mol/l}$ (wartość referencyjna $40\text{--}69\text{ }\mu\text{mol/l}$), AST 23 U/l (wartość referencyjna $15\text{--}45\text{ U/l}$) oraz ALT 21 IU/ml (wartość referencyjna $10\text{--}40\text{ IU/ml}$).

Konsultacja ortopedyczna potwierdziła remisję CNO i aktywne obustronne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych. W związku z tym podjęto decyzję o ponownej modyfikacji leczenia. Odstawiono bisfosfonian, zmniejszono dawkę metotreksatu do 15 mg raz na tydzień, utrzymano dawkę kwasu foliowego na poziomie 15 mg raz na tydzień, zwiększono dawkę witaminy D3 do 4000 jednostek na dobę, dawkę sulfasalazyny do 1 g dwa razy na dobę oraz dodano etorykoksyb w dawce 60 mg raz na dobę przez 4 tygodnie. Pacjentka została wypisana ze szpitala w stanie ogólnym dobrym z zaleceniem pozostania pod kontrolą poradni reumatologicznej oraz ortopedycznej.

10.3. Wnioski

Współwystępowanie CNO, zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych i EDS u jednego pacjenta jest bardzo rzadkie i wymaga przeprowadzenia szerokiej diagnostyki. Rezonans magnetyczny układu mięśniowo-szkieletowego jest szczególnie ważny w przypadku CNO i zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, ponieważ pozwala na wczesne wykrycie obu chorób oraz odpowiednie monitorowanie ich przebiegu. W przedstawionym przypadku kluczowe okazało się również wielospecjalistyczne postępowanie terapeutyczne, które pozwoliło na

postawienie właściwej diagnozy, odpowiednie leczenie a w rezultacie poprawienie stanu ogólnego pacjentki.

10.4. Całość artykułu nr 5

Coexisting Sacroiliac Arthritis and Chronic Nonbacterial Osteomyelitis in an Adolescent with Ehlers-Danlos Syndrome: A Case Report and Treatment Success

Authors' Contribution:
Study Design A
Data Collection B
Statistical Analysis C
Data Interpretation D
Manuscript Preparation E
Literature Search F
Funds Collection G

ABDEF 1,2 Joanna Ożga 
BDE 1,2 Elżbieta Mężyk
AEF 1,2 Wojciech Kmiecik
ADE 2,3 Wadim Wojciechowski 
ABDEF 1,2 Zbigniew Żuber 

1 Department of Pediatrics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Andrzej Frycz Modrzewski Cracow University, Cracow, Poland
2 Clinical Department of Pediatrics and Rheumatology, St. Louis Regional Specialised Children's Hospital, Cracow, Poland
3 Department of Radiology, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland

Corresponding Author: Joanna Ożga, e-mail: ozgajoanna@outlook.com
Financial support: None declared
Conflict of interest: None declared

Patient: Female, 15-year-old
Final Diagnosis: Chronic nonbacterial osteomyelitis • Ehlers-Danlos syndrome • sacroiliitis
Symptoms: Chronic pain • joint hypermobility
Clinical Procedure: Magnetic resonance imaging
Specialty: Pediatrics and Neonatology • Rheumatology

Objective: Rare disease
Background: Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) is a multifocal autoinflammatory bone disease mainly affecting children and adolescents. Sacroiliitis is an inflammation of the sacroiliac joint, diagnosed with the use of musculoskeletal MRI due to its ability to visualize active inflammatory lesions. Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is non-inflammatory hereditary disorder of connective tissue. Here, we report the case of a 17.5-year-old female patient with classical EDS and long-term course of the CNO with coexistence of sacroiliac arthritis.
Case Report: On admission, a patient with CNO reported pain in the scapula, thoracic spine, shoulders, and iliac region, with morning stiffness present for 5 months. Physical examination revealed knee and elbow joint hyperextension, hypermobility of the phalanges, increased range of motion of the hip joints, and the presence of reticular rash on the face. In the laboratory blood tests, minor leukocytosis was reported. During hospitalization, a whole-body MRI was performed, detecting bone marrow edema in the Th3, Th4, and Th7 vertebral bodies and the head of seventh rib on the left side, as well as bilaterally in the sacroiliac joints. The patient was diagnosed with sacroiliitis and EDS and successfully treated with risedronate sodium, methotrexate with folic acid, sulfasalazine, and meloxicam, achieving CNO remission and reduced severity of axial skeleton pain.
Conclusions: The coexistence of these 3 diseases – CNO, sacroiliac arthritis, and EDS – in the same patient is rare and requires interphysician collaboration to determine the correct diagnosis and subsequently arrange multi-specialty therapeutic management to achieve remission.

Keywords: Arthritis, Sacroiliac • Ehlers-Danlos Syndrome Type 2 • Osteomyelitis

Full-text PDF: <https://www.amjcaserep.com/abstract/index/idArt/943579>

 3668  —  3  40



Publisher's note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher

Introduction

Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) is a very rare autoimmune disease occurring mainly in children and young adults [1], with a female predominance [2]. It manifests as osteoarticular pain, often at night, joint swelling, and pressure soreness [3]. Additionally, general inflammatory symptoms such as fever, weakness, and weight loss may be present [4]. Laboratory tests can reveal slight elevations in inflammatory parameters such as C-reactive protein (CRP) and leukocytes [5]. Imaging studies such as X-rays, magnetic resonance imaging (MRI), and scintigraphy are mainly used in the diagnosis [6]. Whole-body MRI is a key test in the CNO diagnosis and evaluation of the effectiveness of treatment [7]. The disease should be differentiated from bacterial osteoarthritis, juvenile idiopathic arthritis, and malignant bone tumors [8]. Therefore, in many patients, tissue biopsy should be considered as a method of definite distinction between malignant bone tumor and bone lesions associated with CNO [9]. Sacroiliac arthritis is also a rare condition that occurs in children. The typical symptoms of sacroiliac joint involvement in adults, or back pain, are rarely reported in children and adolescents. MRI of the musculoskeletal system is the most sensitive test used to detect arthritis [10]. Inflammatory lesions detected on MRI allow confident diagnosis in oligosymptomatic or asymptomatic cases [11]. Ehlers-Danlos syndromes (EDS) is a heterogeneous group of hereditary connective tissue disorders, with the prevalence estimated to be between 1 in 5000 and 1 in 100 000. The syndrome manifests as excessive joint mobility, soft and hyperextensible skin, abnormal wound healing, and easy bruising [12]. The international classification of EDS was published in 2017 proposing 13 different variants of EDS because of mutations in 19 genes [13]. The main types are classical, vascular, hypermobile, arthrochalasia, kyphoscoliotic and classical, vascular, hypermobile, arthrochalasia, kyphoscoliotic, and dermatosparaxis, with the causative collagen pathology being different for each type. It is crucial to identify the specific type of EDS, particularly the vascular type, which may lead to potentially life-threatening consequences such as arterial rupture and organ perforation [14]. EDS can be caused both by autosomal dominant or autosomal recessive inheritance patterns, depending on type. Most mutations are inherited, but there are several reports of spontaneous mutations resulting from identical genotypes and phenotypes [15-18]. As there is no specific treatment for patients with EDS, they must be consulted by a multidisciplinary healthcare team including cardiologists, orthopedists, rheumatologists, and geneticists, with the primary role of the family medicine provider, whose job is to coordinate management [15]. Although the most common comorbidities in patients with EDS are gastrointestinal functional disorders, hernias, asthma, pneumonia, and osteoporosis [19], there are indications that EDS could also increase the risks of multiple rheumatological conditions

such as psoriasis, ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia [20].

Case Report

In November 2022, a 17.5-year-old female patient was admitted to the Clinical Department of Pediatrics and Rheumatology at the St. Louis Regional Specialized Children's Hospital in Cracow due to pain in the scapula, thoracic spine, shoulders, and iliac region. She was originally from in central Europe and was middle-class. Her symptoms had been present for 5 months, and were particularly severe in the morning. In addition, there was morning stiffness lasting up to about 1 hour. The was on long-term risedronate sodium acid 35 mg, methotrexate 20 mg, and folic acid 15 mg once a week and vitamin D3 2000 units a day.

The patient's past medical history was as follows. In June 2014, the 8-year-old patient was admitted to the Regional Children's Hospital in Bydgoszcz due to post-traumatic right metatarsal bone fracture with presence of edema and pain. She was treated conservatively for 1 month, without clinical improvement. Therefore, it was decided to perform a computed tomography (CT) scan, which revealed an irregular osteolytic focus measuring 6×9 mm, with thinning of the cortical layer and contrast enhancement within the epiphysis of the metatarsal bone of the right hallux. In July 2014, she was referred to the Department of Orthopedics at the University Hospital in Bydgoszcz, where a planned partial excision of the tumor of the 1st and 2nd metatarsal bones of the right foot was performed. The histopathological result identified a metacarpal intraosseous lipoma. In October 2014, she developed left thigh pain of variable intensity, up to 7/10 on the Visual Analogue Scale (VAS), appeared mainly at night, waking her from sleep, and it subsided spontaneously. She underwent physical therapy (massage, laser therapy, cryotherapy), which brought short-term relief. On an outpatient basis, an X-ray of the left hip joint was performed, which did not reveal any abnormalities, while an ultrasound showed probable overload changes in the lateral aspect of the left thigh. In January 2015, she was admitted to the Department of Pediatrics, Hematology, and Oncology at the University Hospital in Bydgoszcz for further diagnostics. The laboratory tests revealed elevated CRP to 13.66 mg/L (reference value <10 mg/L). Physical examination found pain in the left thigh, restriction of internal rotation, and external rotation, as well as abduction and protrusion in the left hip joint, and positive Gaenslen's test and Patrick's test on the left side. MRI of the pelvis and hip joints was performed, revealing an ambiguous area within the left femur in the lower-lateral part of the neck, including the trochanter, and in the proximal part of the shaft at a length of about 115 mm, extending to the soft tissues around the altered bone. Re-hospitalization was recommended to differentiate the reported lesion, with

consideration of a disseminated proliferative process, including lymphoma or inflammatory lesions in the course of systemic diseases. During hospitalization, palpable, non-painful, cohesive submandibular lymph nodes up to 15 mm in size were found. In laboratory tests, elevated CRP to 11.72 mg/L (reference value <10 mg/L), slight elevation of plasma immunoglobulin G (IgG) and immunoglobulin A (IgA) levels were noted. In the myelogram, single atypical cells, suggestive of cancer cells, were detected. An abdominal ultrasound showed enlargement of the spleen to 131 mm in length. The patient was discharged home with the recommendation to continue taking paracetamol on an interim basis.

A week later, in mid-February 2015, a scintigraphy was performed, which described increased linear accumulation of radiopharmaceutical in the greater trochanter, in the medial margin of the subtrochanteric region of the left femur, focally in the projection of the sternoclavicular joints, the cranial segments of ribs IV-V, and in the projection of the shafts of the first and fifth metatarsal bones of the right foot. The image was described as ambiguous, and the examination did not differentiate the nature of the lesions between active proliferative and inflammatory processes.

A week later, she was admitted to the Department of General and Oncologic Surgery for Children and Adolescents at the University Hospital in Bydgoszcz for a surgical biopsy of soft tissue and bone in the left thigh. The histopathological result identified dysplasia fibrosa ossis, with a component of chronic inflammatory exudate. In mid-April 2015, she was again admitted to the Department of Pediatrics, Hematology and Oncology at the University Hospital in Bydgoszcz and reported worsening pain involving the entire left lower limb and right knee. Physical examination revealed an abnormal gait, with limping on the left lower limb. The laboratory tests showed an elevation of CRP to 12.59 mg/L (reference value <10 mg/L) and in the proteinogram a slight elevation of total protein to 8.6 g/dL (reference value 6-8 g/dL). An X-ray of the left thigh was taken, which showed a greater thickening of the cortical layer than before, as well as a periosteal reaction in the lesser trochanter.

The MRI of the lower limbs was also performed and compared with the MRI from January 2015. The examination showed partial regression of the extent and enhancement of hyperintense areas in the right hip joint acetabulum bone, sacrum of the S1 segment, in the L5 shaft, and a small focus in the left pubic bone shaft. Images of the remaining hyperintense lesions in the left femur and pelvic bones revealed no significant differences from the previous examination. Considering the clinical presentation and the results of laboratory and imaging findings, a suspicion of chronic nonbacterial osteomyelitis was raised. The patient was released home with the recommendation to take diclofenac 25 mg twice a day and cloxacillin 500 mg once a

day and was referred to the Orthopedic Outpatient Clinic of the University Children's Hospital in Cracow for further diagnostics.

The patient was readmitted to the Department of Pediatrics, Hematology and Oncology at the University Hospital in Bydgoszcz due to severe chest and epigastric pain, which occurred after 7 days of oral administration of diclofenac and cloxacillin. The above medications were discontinued and treatment with a proton pump inhibitor was initiated, achieving complete resolution of the problems. Because of the suspicion of gastritis and family history (Leśniowski-Crohn's disease in the father), gastroscopy and colonoscopy were performed. The histopathological result was inconclusive, and a diagnosis of non-infectious gastroenteritis and colitis was made. In June 2015, the diagnosis of CNO was confirmed at the Orthopedic Outpatient Clinic of the University Children's Hospital in Cracow, and disodium pamidronate was started intravenously at a dose of 120 mg every 2 months. After 2 years, remission of the disease was achieved and pharmacotherapy was discontinued. In November 2018, a follow-up whole-body MRI was performed, which showed no inflammatory changes. In February 2019, the patient was referred to the Department of Pediatrics, Hematology, Oncology, and Rheumatology with spinal pain of severity 6/10 on the VAS scale, with no improvement after 2 weeks of diclofenac administration. Physical examination revealed significant painful limitation of spinal mobility in all planes, and she was unable to move her spine while prone. Treatment with naproxen was initiated and an urgent consultation at the Orthopedic Outpatient Clinic of the University Children's Hospital in Cracow was recommended. In May 2019 at the Orthopedic Outpatient Clinic of the University Children's Hospital in Cracow it was decided to reintroduce administration of disodium pamidronate intravenously at a dose of 180 mg. After 2 weeks, the pain subsided. A readmission to the department was scheduled 1 month later, during which a bone scintigraphy was performed, revealing no focal lesions. Another dose of 180 mg disodium pamidronate intravenously was administered in November 2019, achieving remission. In May 2020, the patient again reported to the Orthopedic Outpatient Clinic in Cracow due to recurrence of spinal pain in spite of treatment with analgesics. The performed skeletal scintigraphy revealed the accumulation of tracer in the posterior region of the left sixth rib, the corpus of the sternum, and the thoracic 5 to thoracic 8 (Th5-Th8) vertebrae.

Due to an active inflammatory process in these locations, it was decided to introduce methotrexate therapy at a dose of 20 mg once a week and folic acid at a dose of 15 mg every 2 days after methotrexate. Treatment continued until January 2021, when the pain recurred again. The patient was referred to the Orthopedic Outpatient Clinic in Cracow with thoracic and lumbar spine pain of significant intensity, causing problems with standing up. Treatment was modified by adding sodium

risedronate at a dose of 35 mg orally once a week, to the already-administered methotrexate with folic acid. At a follow-up visit in December 2021, the patient reported improvement in her general condition and was pain free.

In May 2022, another bone scintigraphy was performed, in which tracer was concentrated in the corpus and manubrium of the sternum, Th5-Th8 vertebrae, and the right sacroiliac joint. Due to the suspicion of coexisting arthritis, the patient was referred to the Clinical Department of Pediatrics and Rheumatology at the St. Louis Regional Specialized Children's Hospital in Cracow.

Physical examination at the Clinical Department of Pediatrics and Rheumatology at the St. Louis Regional Specialized Children's Hospital in Cracow revealed knee and elbow joint hyperextension, hypermobility of the phalanges, increased range of motion at the hip joints, with normal strength and muscle tone. Of note was the patient's height of 182 cm, which was above the 100th percentile for age and the presence of reticular rash on the skin of the right side of the mandible. Her family history included a father under biological treatment for ankylosing spondylitis and coexisting Leśniowski-Crohn's disease and a mother with a diagnosis of sarcoidosis.

Blood laboratory tests performed during hospitalization revealed minor leukocytosis up to 10 550/μL (reference value 4190-9430/μL), normal CRP value <5 mg/L (reference value <10 mg/L), decrease in erythrocytes to 3 550 000/μL (reference value 4 100 000-5 100 000/μL), hemoglobin to 9.6 g/dL (reference value 10.8-13.3 g/dL), hematocrit to 28.7% (reference value 33.4-40.4%), and an increase in platelets to 366 000/μL (reference value 194 000-345 000/μL), with no other significant abnormalities. Her liver and kidney parameters were both normal: blood urea nitrogen 4.29 mmol/L (reference value 2.7-7 mmol/L), creatinine 63.55 μmol/L (reference value 40-69 μmol/L), aspartate aminotransferase 19 Units/L (reference value 15-45 U/L), and alanine aminotransferase 15 International Units/mL (reference value 10-40 IU/mL). In addition, she was negative for human leukocyte antigen B27 (HLA-B27) and human leukocyte antigen-Cw6 (HLA-Cw6). The flexibility of the joints, the presence of mandibular skin lesions, and difficult-to-heal scars from diagnostic biopsies (Figure 1) suggested Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) classical type. The patient met 2 of the major criteria of classical EDS presented by Malfait et al in *The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes* [16], which were skin hyperextensibility and general joint hypermobility, and 3 minor criteria, which were soft, doughy skin, skin fragility, and the complications of joint hypermobility. Based on these clinical criteria, a diagnosis of EDS of the classical type was made. Accordingly, the patient was consulted by a cardiologist, who performed an electrocardiogram and a transthoracic echocardiogram, which did not reveal any pathologic findings.

MRI of the thoracic spine showed a deepened kyphosis with right-sided thoracic curvature, as well as reduced height of the anterior parts of the Th5-Th7 vertebral bodies with irregularity of the end plates, fracture of the superior end plate of the Th3 vertebral body, intervertebral discs from Th2/Th3 to Th7/Th8 with reduced height, and features of dehydration. In addition, regions of bone marrow edema within the Th3, Th4, and Th7 vertebral bodies and the head of seventh rib on the left side confirmed inflammation of bones (Figure 2).

A musculoskeletal system MRI was also performed, showing bilateral bone marrow edema in the sacrum and in the right iliac bone within the area adjacent to the sacroiliac joint (Figure 3), and areas corresponding to foci of adipose tissue metaplasia were visible in the same bones.

The patient was diagnosed with active sacroiliac arthritis overlapping CNO, with the coexistence of EDS. She was released from the hospital with modified treatment: risedronate sodium 35 mg, methotrexate 20 mg, and folic acid 15 mg once a week, and vitamin D3 2000 units a day, with additional treatment of meloxicam 15 mg once a day and sulfasalazine 500 mg twice a day.

At the follow-up visit at the Clinical Department of Pediatrics and Rheumatology at the St. Louis Regional Specialized Children's Hospital in Cracow in December 2022, she reported no new concerns, and her medical condition had improved. Physical examination revealed a reticular rash on the skin of the right side of the mandible, on the skin of the thigh in the left iliac region, and on the dorsal surface of the right foot at the metatarsophalangeal border with healed per prima excisional scars. The joint contours were not enlarged, the knee and elbow joints were hyperextended, there was hypermobility of the phalanges and increased range of motion in the hip joints, while muscle strength and tension were normal.

In results of blood laboratory tests performed during this hospitalization compared to the results before treatment modification showed leukocytes was decreased and within reference value at 6440/μL (reference value 4190-9430/μL), normal CRP value <5 mg/L (reference value <10 mg/L), erythrocytes increased to 3 830 000/μL (reference value 4 100 000-5 100 000/μL), hemoglobin to 9.9 g/dL (reference value 10.8-13.3 g/dL), hematocrit to 30.3% (reference value 33.4-40.4%), and platelets decreased to 346 000/μL (reference value 194 000-345 000/μL). Liver and kidney parameters remained normal: blood urea nitrogen was 4.08 mmol/L (reference value 2.7-7 mmol/L), creatinine was 63.3 μmol/L (reference value 40-69 μmol/L), aspartate aminotransferase was 23 U/L (reference value 15-45 U/L), and alanine aminotransferase was 21 IU/mL (reference value 10-40 IU/mL).



Figure 1. Symptoms characteristic for Ehlers-Danlos syndrome: hypermobility of the joints (on the left, indicated by arrow), skin lesion on the mandible (on the right, indicated by arrow) and difficult-to-heal biopsy scars located on the right foot (on the left, indicated by arrow) and left thigh (on the right, indicated by arrow).



Figure 2. Regions of bone marrow edema within the Th3, Th4, and Th7 vertebral bodies in STIR sequence of magnetic resonance imaging of thoracic spine, indicated by arrows.

An orthopedic consultation revealed remission of CNO and active bilateral sacroiliac arthritis. Therefore, it was decided to modify the treatment again. Bisphosphonate was discontinued, methotrexate was reduced to 15 mg once a week, folic acid was maintained at a dose of 15 mg once a week, vitamin D3 was increased to 4000 units a day, sulfasalazine was increased to 1 g twice a day, and etoricoxib was added at a dose of 60 mg once a day for 4 weeks.

The patient was discharged from the hospital in good general condition with recommendations for follow-up at the Rheumatology and Orthopedic Clinics.

Discussion

CNO is a disease that is diagnosed based on the clinical presentation, imaging findings, and bone biopsy [21]. Correct diagnosis

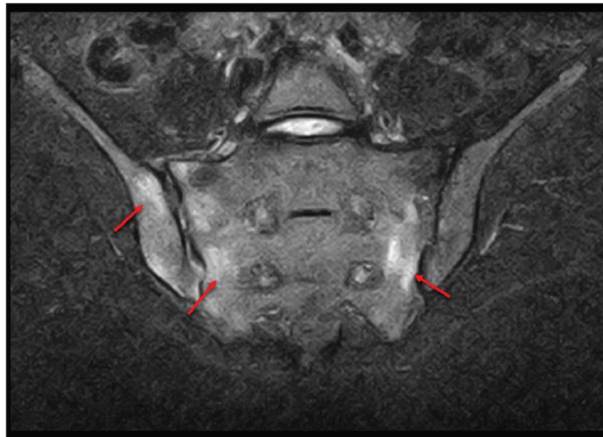


Figure 3. Bone marrow edema visible in STIR sequence of magnetic resonance imaging of sacroiliac joints, indicated by arrows.

is of great importance to avoid unnecessary surgery. For this reason, it was essential to perform a wide panel of tests, including invasive examinations, which resulted in the diagnosis of CNO in the presented case and allowed the patient to be provided with effective treatment. The primary management of a CNO patient is conservative treatment and mainly involves the administration of drugs such as disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and bisphosphonates [22]. This standardized treatment targeted particularly at patients with active inflammatory lesions in the spine resulted in resolution of clinical symptoms of CNO in our patient. In this particular case, the confirmation of the CNO diagnosis required an entire year of different diagnostic procedures, including X-rays, CT scans, MRI, skeletal scintigraphy, and 2 invasive bone biopsies. It was challenging to differentiate CNO from the proliferative process that may have been present in the involved bones. The first treatment with an antibiotic initiated following the suspicion of CNO was inadequate and is not mentioned in the published CNO treatment strategies [23]. However, the patient was referred to the Orthopedic Outpatient Clinic of the University Children's Hospital in Cracow, which specializes in treatment of CNO and where appropriate therapy with bisphosphonates was instituted, resulting in remission. By managing the patient in a specialized orthopedic institution, it was possible to quickly react when the overlap of sacroiliac arthritis appeared and transfer the patient to the Rheumatology Department. CNO is one of the major causes of sacroiliitis in children [4,24,25]. The present case illustrates the importance of cooperation between physicians of various specializations, which is particularly important in management of patients with rare diseases, who usually require multidisciplinary consultations.

MRI is essential for the diagnosis of sacroiliac arthritis [26-28], and in our patient revealed inflammatory lesions despite no significant elevation of inflammatory markers in laboratory

tests. This highlights the importance of MRI in the early diagnosis of sacroiliac arthritis, which allowed the immediate addition of meloxicam and sulfasalazine to the existing treatment [29]. As a result, resolution of symptoms was achieved. In addition, an increase in erythrocyte count and hemoglobin was obtained; therefore, it was decided that the patient did not require further hematological consultation. The prognosis of patients with CNO and an extraosseous manifestation such as sacroiliitis is worse than in patients with bone-limited CNO and may require escalation of therapy to DMARDs and biologic agents [25,30], as in our patient.

Another point of interest in this case is that despite the patient's numerous hospitalizations, the symptoms of hypermobility, the presence of reticular rash on the skin of the mandible, and difficult-to-heal scars from diagnostic biopsies were not noticed until 2022, when the 17.5-year-old patient was hospitalized in our department. It is not known when the above symptoms first appeared. In addition, the patient developed gastritis and colitis after oral antibiotic and diclofenac treatment, which may also be related to a proven predisposition to gastrointestinal diseases in patients with EDS [31-33] and CNO [25]. According to the literature, the diagnosis of EDS is made an average of 14 years after the appearance of the first clinical manifestations [34]. This may be related to the common physicians' perception of EDS as a rare disease. However, it is essential to quickly establish an appropriate diagnosis to prevent later complications, such as through appropriate pain management, physical therapy [35], and patients' self-management [36]. In the presented case, the diagnosis of EDS did not change the treatment, as the patient had already received multiple medications due to previously diagnosed rheumatic diseases, which were sufficient to deal with her condition.

Each patient with coexisting inflammatory diseases, sacroiliac arthritis, and CNO with genetic diseases poses a diagnostic challenge. These diseases have similar clinical manifestations [37]; therefore, it is crucial to constantly observe such patients and detect any new, often atypical symptoms emerging. There are a few case reports in the literature of patients with a CNO diagnosis and coexisting sacroiliitis [38,39]. There are also data in the literature on the co-occurrence of EDS and CNO [40], and there is little evidence that EDS is associated with complicated rheumatological conditions [20]. The coexistence of these 3 diseases in the same patient has not been previously reported.

Conclusions

The co-occurrence of CNO, sacroiliac arthritis, and EDS is very rare and requires extensive investigations. Imaging examinations such as MRI of the musculoskeletal system and bone

scintigraphy are particularly important in CNO and sacroiliac arthritis; however, in certain cases, a bone biopsy is needed to exclude proliferative diseases. Increased attention should be paid to patients with joint hypermobility, as EDS is often diagnosed several years after the first symptoms appeared. The multi-specialty therapeutic management of patients with complicated medical histories is essential to provide an appropriate diagnosis and initiate suitable treatment to achieve remission.

Department and Institution Where Work Was Done

Clinical Department of Pediatrics and Rheumatology, St. Louis Regional Specialised Children's Hospital, Cracow, Poland.

Declaration of Figures' Authenticity

All figures submitted have been created by the authors who confirm that the images are original with no duplication and have not been previously published in whole or in part.

References:

- Catalano-Pons C, Comte A, Wipff J, et al. Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(9):1397-99
- Chen Z, Cheng L, Feng G. Bone inflammation and chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(5):1380-86
- Yousaf A, Muhammad S, Zoghoul SBM, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and its management. *Cureus*. 2021;13(10):e18872
- Hofmann SR, Kapplusch F, Girschick HJ, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): Presentation, pathogenesis, and treatment. *Curr Osteoporosis Rep*. 2017;15(6):542-54
- Kumar TK, Salim J, Shamsudeen TJ. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis – a rare clinical presentation and review of literature. *J Orthop Case Rep*. 2018;8(3):3-6
- Mandell GA, Contreras SJ, Conard K, et al. Bone scintigraphy in the detection of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Nucl Med* 1998;39(10):1778-83
- Andronikou S, Mendes da Costa T, Hussien M, Ramanan AV. Radiological diagnosis of chronic recurrent multifocal osteomyelitis using whole-body MRI-based lesion distribution patterns. *Clin Radiol [Internet]* 2019;74(9):737.e3-737.e15
- Zhao DY, McCann L, Hahn G, Hedrich CM. Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) and chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *J Transl Autoimmun*. 2021;4(100095):100095
- Bencharaf O, Salama T, Aghoutane E, Elfezzazi R. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis mimicking a malignant bone tumor: A case report. *Pan Afr Med J*. 2022;42:150
- Jimenez-Boj E, Nöbauer-Huhmann I, Hanslik-Schnabel B, et al. Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1118-24
- Tasar S. Efficacy of diffusion weighted imaging in sacroiliac joint MRI in children. *North Clin Istanbul*. 2023;10(2):131-38
- Malfait F, Castori M, Francomano CA, et al. The Ehlers-Danlos syndromes. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):64
- Castori M, Hakim A. Contemporary approach to joint hypermobility and related disorders. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(6):640-49
- Byers PH, Belmont J, Black J, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175(1):40-47
- Malfait F, Wenstrup RJ, Paepe D. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genet Med* 2010;12(10):597-605
- Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175(1):8-26
- Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet*. 1998;77(1):31-37
- De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet*. 2012;82(1):1-11
- Leganger J, Fonnes S, Kulas Sjøborg ML, et al. The most common comorbidities in patients with Ehlers-Danlos syndrome: A 15-year nationwide population-based cohort study. *Disabil Rehabil*. 2022;44(2):189-93
- Rodgers KR, Gui J, Dinulos MBP, Chou RC. Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type is associated with rheumatic diseases. *Sci Rep*. 2017;7(1):39636
- Chang E, Vickery J, Zaiat N, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): A study of 12 cases from one institution and literature review. *Fetal Pediatr Pathol*. 2022;41(5):759-70
- Zhao Y, Wu EY, Oliver MS, et al. Consensus treatment plans for chronic nonbacterial osteomyelitis refractory to nonsteroidal antiinflammatory drugs and/or with active spinal lesions. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(8):1228-37
- Koryllou A, Mejri M, Theodoropoulou K, Hofer M, Carlomagno R. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children. *Children (Basel)*. 2021;8(7):551
- Avar-Aydin PO, Ozcahar ZB, Kaynak Sahap S, et al. Childhood-onset sacroiliitis: Causes and correlation between clinical findings and magnetic resonance imaging. *J Clin Rheumatol*. 2023;29(5):e71-77
- Cebecauerová D, Malcová H, Koukolská V, et al. Two phenotypes of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with different patterns of bone involvement. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022;20(1):108
- Orr KE, Andronikou S, Bramham MJ, et al. Magnetic resonance imaging of sacroiliitis in children: Frequency of findings and interobserver reliability. *Pediatr Radiol*. 2018;48(11):1621-28
- Jaremko JL, Liu L, Winn NJ, et al. Diagnostic utility of magnetic resonance imaging and radiography in juvenile spondyloarthritis: Evaluation of the sacroiliac joints in controls and affected subjects. *J Rheumatol*. 2014;41(5):963-70
- Chauvin NA, Xiao R, Brandon TG, et al. MRI of the sacroiliac joint in healthy children. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;212(6):1303-39
- Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Therapeutic approaches for non systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):846-63

30. Schnabel A, Range U, Hahn G, et al. Treatment response and longterm outcomes in children with chronic nonbacterial osteomyelitis. *J Rheumatol*. 2017;44(7):1058-65
31. Thwaites PA, Gibson PR, Burgell RE. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and disorders of the gastrointestinal tract: What the gastroenterologist needs to know. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(9):1693-709
32. Fikree A, Chelimsky G, Collins H, et al. Gastrointestinal involvement in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175(1):181-87
33. Fikree A, Aktar R, Grahame R, et al. Functional gastrointestinal disorders are associated with the joint hypermobility syndrome in secondary care: A case-control study. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(4):569-79
34. Demmler JC, Atkinson MD, Reinhold EJ, et al. Diagnosed prevalence of Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorder in Wales, UK: A national electronic cohort study and case-control comparison. *BMJ Open*. 2019;9(11):e031365
35. Molander P, Novo M, Ringqvist Å, et al. Interdisciplinary pain rehabilitation for patients with Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders. *J Rehabil Med*. 2024;56:jrm12431
36. Terry RH, Palmer ST, Rimes KA, et al. Living with joint hypermobility syndrome: Patient experiences of diagnosis, referral and self-care. *Fam Pract*. 2015;32(3):354-58
37. Koné-Paut I, Mannes I, Dusser P. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) and juvenile spondyloarthritis (JSpA): To what extent are they related? *J Clin Med*. 2023;12(2):453
38. Vittecoq O, Ait Said L, Michot C, et al. Evolution of chronic recurrent multifocal osteitis toward spondylarthropathy over the long term. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):109-19
39. Znajdek M, Gazda A, Gietka P, et al. Juvenile spondyloarthritis and chronic recurrent multifocal osteomyelitis overlap syndrome in a 16-year-old adolescent. A case report and literature review. *J Ultrason*. 2019;19(77):152-57
40. Costi S, Germinario S, Pandolfi M, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis and inflammatory bowel disease: A literature review-based cohort. *Children (Basel)*. 2023;10(3):502

11.Artykuł nr 6

Ożga Joanna, Raczko Agata, Oleniacz Zuzanna,

Wojciechowski Wadim, Żuber Zbigniew

The early onset of seronegative polyarthritis juvenile
idiopathic arthritis in female patient — a case report

Rheumatology Forum 2024; 10(3):158-164

2024

Opis przypadku

11.1. Cel

Niniejsza publikacja zawierająca opis przypadku dotyczy pacjentki z wczesnym początkiem wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i ma na celu zaprezentowanie klinicznej użyteczności rezonansu magnetycznego stawów krzyżowo-biodrowych w monitorowaniu aktywności choroby.

11.2. Opis przypadku

We wrześniu 2021 r. dziewczynka w wieku 5 lat i 2 miesięcy z rozpoznaniem postaci seronegatywnej wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz dodatnim HLA-B27 została przyjęta do Kliniki Pediatrii, Reumatologii, Alergologii i Chorób Rzadkich Wojewódzkiego Szpitala Dziecięcego im. Św. Ludwika w Krakowie. Pacjentka była uprzednio leczona w innym ośrodku klinicznym, gdzie postawiono diagnozę i włączono leczenie.

W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu stwierdzono bolesność i obrzęk II i III stawu międzypaliczkowego bliższego ręki prawej oraz II-IV ręki lewej, przy zachowanej czynnej i biernej ruchomość oraz prawidłowym napięciu mięśniowym. Wywiad rodzinny obejmował łuszczycę u matki, siostry matki i ojca matki. W badaniach laboratoryjnych wykonanych w trakcie hospitalizacji nie stwierdzono istotnych odchyleń od normy. Odnotowano niskie wskaźniki stanu zapalnego: leukocyty 10 340/ μ l (wartość referencyjna 4 860-13 180/ μ l), CRP < 5 mg/l (wartość referencyjna < 10 mg/l), OB 8 mm/h (wartość referencyjna < 12 mm/h) oraz ujemny RF, przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (anty-CCP) i badanie w kierunku HLA-Cw6. Wynik densytometrii mieścił się w zakresie wartości referencyjnych dla płci i wieku pacjentki. Wykonano również USG stawów biodrowych i kolanowych, w których nie odnotowano żadnych nieprawidłowości. W USG stawów rąk stwierdzono śladowy wysięk w I stawie międzypaliczkowym dalszym oraz w II stawie śródręczno-paliczkowym ręki lewej. W rezonansie magnetycznym całego ciała opisano nieregularną strefę obrzęku szpiku kostnego zlokalizowaną w kości krzyżowej po lewej stronie, przylegającą do szpary stawu krzyżowo-biodrowego. Obraz sugerował obecność aktywnego procesu zapalnego. Dodatkowo po stronie prawej symetrycznie zauważono wzmacniające się ognisko o charakterze ziarniniaka zapalnego. Diagnostykę obrazową poszerzono o wykonanie tomografii komputerowej stawów krzyżowo-biodrowych z kontrastem. W TK opisano obustronne zmiany zapalne w postaci niewielkiego poszerzenia szpar stawowych,

krótkoodcinkowej sklerotyzacji od strony kości biodrowych oraz nadżerek powierzchni stawowych od strony krzyżowej oraz biodrowej.

Ze względu na aktywny proces zapalny w stawach krzyżowo-biodrowych i stawach rąk zdecydowano o ponownym włączeniu dwóch leków modyfikujących przebieg choroby metotreksatu w dawce 15 mg na tydzień i sulfasalazyny w dawce 500 mg na dobę oraz kwasu foliowego, z dobrą tolerancją.

Ponowną hospitalizację zaplanowano na październik 2021 r. Przy przyjęciu dziecko zgłaszało wówczas dolegliwości bólowe i obrzęk II i III stawu międzypaliczkowego bliższego ręki prawej oraz II-IV ręki lewej. We wrześniu 2021 r. z powodu zaostrzenia procesu chorobowego dziewczynka została zakwalifikowana w trybie ambulatoryjnym do leczenia biologicznego. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono odchyłeń od normy. W trakcie hospitalizacji bez powikłań podano pierwszą dawkę leku biologicznego - adalimumabu. Utrzymano leczenie metotreksatem w dawce 15 mg na tydzień i sulfasalazyną w dawce 500 mg na dobę oraz kwasem foliowym.

Kolejna hospitalizacja pacjentki celem oceny skuteczności leczenia biologicznego miała miejsce w marcu 2022 roku. Pacjentka zgłaszała wtedy dolegliwości bólowe palców stóp zarówno podczas chodu, jak i w spoczynku. Dodatkowo matka pacjentki podawała zaburzenia chodu, zwłaszcza w godzinach porannych, oraz utykanie dziecka obecne od stycznia 2022 roku. W badaniu fizykalnym obrysy kciuka lewego i palców II-IV obu rąk były poszerzone, bez obecności bolesności z zachowaniem ruchomości czynnej oraz biernej. Pacjentka zgłosiła bolesność palców I i V obu kończyn dolnych. Siła i napięcie mięśniowe oceniono jako prawidłowe. Zauważono zaburzenia chodu w postaci chodu na szerokiej podstawie oraz utykania. W badaniach laboratoryjnych wykonanych w trakcie hospitalizacji utrzymywały się niskie wartości wskaźników stanu zapalnego. USG stawów biodrowych i kolanowych nie wykazało odchyłeń od normy. USG stawów rąk ujawniło niewielki wysięk o niskiej aktywności zapalnej w I stawie międzypaliczkowym dalszym lewej ręki oraz utrzymujące się zgrubienie pochewki palca III po stronie lewej bez obecności wysięku. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki oraz stan kliniczny dziecka, aktywność choroby oceniono jako niską co potwierdziło skuteczność zastosowanego leczenia. Zalecono kontynuację dotychczasowej farmakoterapii i rehabilitacji.

W lutym 2024 roku pacjentka ponownie zgłosiła się do kliniki w celu wykonania badań kontrolnych i planowanego rezonansu magnetycznego stawów krzyżowo-biodrowych.

Dziewczynka przyjmowała metotreksat w dawce 15 mg raz na tydzień oraz adalimumab w dawce 40 mg co 2 tygodnie. Ambulatoryjnie sulfasalazyna została odstawiona w 2023 roku. W badaniu fizykalnym przy przyjęciu stwierdzono poszerzone obrysy kciuka i palców III-IV ręki lewej oraz poszerzone obrysy palców II-IV ręki prawej, bez dolegliwości bólowych. Ruchomość czynna i bierna stawów oraz siła i napięcie mięśni były zachowane. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono podwyższenia parametrów stanu zapalnego. W kontrolnym MR stawów krzyżowo-biodrowych nie opisano obszarów obrzęku szpiku kostnego, sklerytacji ani przebudowy tłuszczowej. Obraz kliniczny i wyniki wskazywały na stacjonarny stan chorobowy, dlatego też leczenie nie zostało zmodyfikowane.

11.3. Wnioski

Wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie MIZS mają zasadnicze znaczenie dla poprawy rokowania pacjenta. Rezonans magnetyczny całego ciała pozwala na znalezienie obrzęku szpiku kostnego w konkretnym rejonie anatomicznym. Dzięki temu możliwe jest przeprowadzenie kolejnych badań obrazowych ukierunkowanych na zajęty obszar. Ważne jest również monitorowanie aktywności choroby poprzez wykonywanie kontrolnych badań. W opisanym przypadku MR SKB pozwolił na stwierdzenie niskiej aktywności choroby i utrzymanie optymalnej kontroli choroby za pomocą włączonej farmakoterapii.

11.4. Całość artykułu nr 6

CASE REPORT

Joanna Ożga^{1,2}, Agata Raczko^{1,2}, Zuzanna Oleniacz^{1,2}, Wadim Wojciechowski^{1,2,3},
Zbigniew Żuber^{1,2}

¹Department of Pediatrics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University, Krakow, Poland

²Clinical Department of Pediatrics and Rheumatology, St. Louis Regional Specialised Children's Hospital, Krakow, Poland

³Department of Radiology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

The early onset of seronegative polyarthritis juvenile idiopathic arthritis in female patient — a case report

ABSTRACT

Background: Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic inflammatory joint disease with a complex etiology. It is characterised by symptoms such as swelling, exudates, soreness, and reduced mobility. Early diagnosis and treatment are crucial to improving long-term prognosis and preventing complications.

Case presentation: A 5-year-old girl with polyarticular seronegative, human leukocyte antigen B27 (HLA-B27)-positive JIA previously under the care of another medical centre was admitted for evaluation of disease activity and possible reintroduction of treatment. The patient's history began at the age of 14 months when symptoms of inflammation of the small joints of the hands appeared.

On physical examination pain and swelling of the proximal interphalangeal joints of the hands were detected. Laboratory tests revealed low inflammatory indices. Rheumatoid factor, anti-citrullinated protein antibodies, and a genetic test for HLA-Cw6

were negative. An ultrasound of the hands confirmed the presence of arthritis. Furthermore, a magnetic resonance imaging (MRI) scan and a computed tomography (CT) scan were performed, revealing sacroiliitis. The treatment initially included two disease-modifying drugs — methotrexate and sulphasalazine with folic acid shielding. Subsequently, due to the poor response to treatment, the child was qualified for biological treatment with adalimumab, achieving a significant improvement in clinical condition and imaging findings. Follow-up hospital admissions confirmed the stabilisation of the patient's condition and the absence of disease progression.

Conclusion: This case emphasises the importance of early diagnosis and an individualised therapeutic approach in the treatment of JIA. Biological therapy with adalimumab, combined with conventional drugs, proved effective in controlling the disease's symptoms and improving the patient's quality of life.

Rheumatol. Forum 2024, vol. 10, No. 3: 158–164

KEY WORDS: juvenile idiopathic arthritis; MRI; adalimumab; musculoskeletal system

INTRODUCTION

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common rheumatic disease in the pediatric population [1], with an estimated prevalence of about 1 per 1,000 children and an incidence that ranges from 2 to 28 per 100,000 pediatric population — nearly 10 per 100,000 pediatric population in Poland [2]. It is a heterogeneous group of idiopathic inflammatory

arthritis, differing in etiopathogenesis and clinical presentation. There is a significant disparity between the genders within JIA patients, with women developing the disease more often than men (female-to-male ratio of 1:0.57) [3].

The common feature and basic diagnostic according to The International League of Associations for Rheumatology (ILAR) criterion [4] of JIA is arthritis of an unexplained etiology that occurred before the age of 16, with

Address for correspondence:
Joanna Ożga, Clinical Department
of Pediatrics and Rheumatology,
St. Louis Regional Specialised
Children's Hospital, Strzelecka 2,
31–034 Kraków, Poland;
e-mail: ozgajoanna@outlook.com

symptoms such as swelling, exudates, soreness, and reduced mobility present for a minimum of six weeks. The diagnosis is to be made only after excluding other causes of arthritis from the so-called “exclusion list” consisting of infectious, reactive, allergic, and toxic arthritis, proliferative diseases, other inflammatory connective tissue diseases, arthropathies of blood and metabolic diseases, systemic non-inflammatory connective tissue diseases, arthropathies of immune diseases, psychogenic gout and fibromyalgia [5]. There are seven JIA subtypes: oligoarthritis, seropositive polyarthritis, seronegative polyarthritis, systemic arthritis, enthesitis-related arthritis, juvenile psoriatic arthritis, and undifferentiated [4]. The laboratory blood tests are not intended to provide a diagnosis of JIA but to exclude potential other medical conditions. These may also be valuable for determining the type of JIA and monitoring its course. The most commonly determined parameters are inflammatory markers such as white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP), and erythrocyte sedimentation rate (ESR). The immunological tests commonly performed include antinuclear antibodies (ANA), rheumatoid factor (RF), and antibodies to cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) [6]. The determination of RF separately 2 times at least 3 months apart indicates whether a person is seropositive or seronegative. Around 85% of polyarthritis patients are RF-negative [7]. Imaging techniques such as ultrasound (USG), X-ray, computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI) are applicable in the diagnosis and monitoring of JIA [8-9].

Treatment of JIA is complex and requires a comprehensive, multifaceted approach to effectively control symptoms, prevent joint damage, and improve patients' quality of life. Current pharmacotherapy should be guided by the 2019 ACR recommendations [10]. According to these recommendations, patients with active polyarticular JIA should be treated with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) from the beginning instead of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as in the past. The preferred drug is methotrexate (MTX). Systemically administered glucocorticosteroids (GCs) can only be used as bridging therapy for no longer than 3 months until the full effect of MTX becomes apparent in patients with high disease activity. Subsequently, in the case of low disease activity, treatment can be escalated by deliver-

ing injections of GCs, increasing the dose of the DMARD, or switching it to MTX if it has not been administered before. In the case of high or moderate JIA activity, a biologic drug should be included.

Despite treatment development observed in recent years, JIA still reduces the quality of life of patients, and only around 20–25% of them will experience complete remission. The prognosis depends on the activity of the disease and also differs for the different subtypes. In about half of the patients, the disease remains active into early adulthood, and as many as 30% face disability [11].

CASE PRESENTATION

In September 2021, a European white girl aged 5 years and 2 months with a diagnosis of polyarticular juvenile idiopathic arthritis (seronegative form), human leukocyte antigen B27 (HLA-B27)-positive, was admitted to the Clinical Department of Pediatrics and Rheumatology at the St. Louis Regional Specialized Children's Hospital in Krakow for disease monitoring and possible initiation of treatment. The child had previously been treated in another clinical center. At the time of admission, the patient did not receive any medications — the mother reported that she had independently withdrawn MTX due to the child's abdominal complaints of nausea and vomiting.

In medical history, the first symptoms of the disease were observed at the age of 14 months consisting of widening of the outline of the interphalangeal joints of fingers II-IV of the right hand and I-IV of the left hand, normal mobility. A USG of the right hand performed during the patient's hospitalisation in November 2017 showed metacarpophalangeal (MCP) joints III and IV, proximal interphalangeal (PIP) joints II and III, and flexor tendon sheaths of fingers III and IV. In the left hand, effusion in the interphalangeal (IP) joint of the thumb, MCP joint II, and distal interphalangeal (DIP) joint IV was visible. Due to the confirmation of arthritis of the small joints of the hands with involvement of the tendon sheaths, the first-line treatment of JIA [12] — NSAIDs and prednisone at a dose of 5 mg — was applied, concomitantly, MTX was included at a dose of 2.5 mg twice a week with folic acid protection. During follow-up at the Rheumatology Clinic in May 2018, prednisone was discontinued, and chlo-

roquine was included due to the lack of clinical improvement.

In order to assess the effectiveness of treatment and to determine further management, the child was consecutively hospitalised in July 2018. Physical examination on admission revealed swelling and limitation of mobility of the right wrist, slight swelling of the left wrist, swelling and flexion contracture of the PIP II–IV joints of the right hand, swelling and flexion contracture of the PIP I and III and DIP III joints of the left hand. On the USG of the right hand, there was an exudate in the PIP II–IV joint cavities and a moderately thickened synovial membrane without features of excessive vascularisation. The thickened synovial membrane of the flexor tendon sheath of finger IV was noticeable. The USG of the left hand showed exudate, moderately thickened synovial membrane in the IP joint cavity of the thumb, without features of increased vascularisation, as well as thickened synovial membrane of the flexor tendon sheaths of fingers I and III. X-ray of the hands was also performed, which showed the presence of a geode in the hook bone of the right wrist and marked periosteal build-up in the proximal phalanx of the proximal phalanges of the third and fourth fingers of the right hand and the third finger of the left hand. In laboratory tests performed, inflammatory parameters were low [WBC — 8.99 thousand/ μ L (4.86–18.18), ESR 4 mm/h (< 12), CRP 5 mg/L [1–10]], blood count, liver and renal parameters were in normal range. The presence of HLA-B27 antigen and anti-nuclear antibodies with homogeneous luminescent type in low titer (1:160) was detected, and RF was absent. Concomitant hepatitis C virus (HCV) infection was excluded. In the absence of the expected improvement, treatment was intensified — the dose of MTX was increased to 10 mg once a week, systemic steroids were reintegrated — prednisone at a dose of 5 mg for 2 weeks with a planned dose reduction. In August 2018, due to the ineffectiveness of the previous treatment, the patient was qualified for biologic treatment with tocilizumab at a dose adjusted to the child's weight.

Given the lack of clinical improvement after 6 months of tocilizumab therapy and the persistence of high disease activity, the biologic drug was changed to adalimumab at a dose of 20 mg. Treatment was continued until February 2021, with initially observed improvement.

On physical examination on admission to the Clinical Department of Pediatrics and Rheumatology at the St. Louis Regional Specialized Children's Hospital in Krakow in September 2021, pain and swelling of the PIP II and III joint of the right hand and the PIP of the left hand were found, other joint contours were not enlarged, active and passive mobility was preserved, strength and muscle tone were normal. A family history consisted of psoriasis in the mother, mother's sister, and mother's father. No significant abnormalities were found in laboratory tests performed during the hospitalisation, low inflammatory indices [WBC — 10.34 thousand/ μ L (4.86–13.18), CRP < 5 mg/L [0–10], ESR — 8 mm/h (< 12), RF, anti-CCP and genetic test for HLA-Cw6 were negative. Insufficient vitamin D level (23.2 ng/mL). Densitometry results were within reference values for the patient's sex and age. An electrocardiogram (ECG) recording, chest X-ray, and abdominal USG proved to be normal. The patient was consulted ophthalmologically - uveitis was excluded. USG of hip, knee, and foot joints did not reveal pathology. The USG of the hand joints on the left side revealed trace effusion in DIP I, synovial membrane, and flow normal, as well as MCP II, synovial membrane, and grade I trough. A performed whole-body MRI detected an irregular zone of bone marrow edema located in the sacrum on the left side, adjacent to the sacroiliac joint crevice — the image suggested the presence of an active inflammatory process. In addition, an enhancing foci of inflammatory granuloma character is symmetrically distinguished on the right side. The imaging diagnosis was extended by performing a CT scan of the sacroiliac joints with contrast (Fig. 1).

Due to the active inflammatory process in the sacroiliac and hand joints, it was decided to restart two DMARDs — MTX at a dose of 15 mg per week and sulphasalazine at a dose of 500 mg per day with folic acid shielding, with good tolerance. Re-hospitalisation has been scheduled for October 2021.

On admission, the child was then presented with pain and swelling of the PIP II and III joints of the right hand and the PIP of the left hand. In September 2021, due to an exacerbation of the disease process, the girl was qualified on an outpatient basis for resumption of biological treatment. In laboratory tests, there were no abnormalities. During hospitalisation, the first dose of the biological drug,



Figure 1. Computed tomography (CT) of the sacroiliac joints showing symmetrical bilateral lesions of acute inflammation (sacroiliitis) and chronic lesions in the form of erosions in the anteroinferior parts of the joints

adalimumab, was administered without complications. The treatment of MTX at a dose of 15 mg per week and sulfasalazine at a dose of 500mg per day with folic acid shielding was maintained.

The patient was hospitalised again in March 2022 to assess the effectiveness of the biological treatment. The mother reported pain in the toes during gait and at rest, gait disturbance, especially in the morning, and the child's limp since 01.2022. On physical examination, the contours of the left thumb and fingers II–IV of both hands were widened, painless, active, and passive mobility was preserved, and the contours of the other joints were not widened. Painfulness of fingers and V toe of both lower limbs was reported, and strength and muscle tone were normal. Walking abnormalities were present — wide-base walking and limping. In laboratory tests performed during hospitalisation, inflammatory indices were low [CRP — 5 mg/l (0–10), ESR — 7 mm/h, WBC — 7.13 thousand/uL (4.86–13.18)], low vitamin D3 level (26.4 ng/dL), liver and renal parameters normal. The USG of the hip and knee joints showed no abnormalities. USG of the joints of the hands presented a small effusion with low inflammatory activity (first stage flow) in the DIP I of the left hand and a persistent thickening of the sheath of finger III on the left side without effusion (first stage flow). Given the results obtained and the child's clinical condition, the disease activity was assessed as low, and the effectiveness of the treatment administered was confirmed. Continuation of current pharmacotherapy and rehabilitation was recommended. Due to hyperactivity, the patient has been under the care of a psychiatric outpatient clinic

since June 2023, where fluoxetine has been included in the treatment.

In February 2024, the child was administered to our department for follow-up examinations and a planned MRI of the sacroiliac joints. The girl is taking MTX 15 mg once a week in folic acid shielding, fluoxetine 10 mg daily, and vitamin D 3000 IU per day. She was also treated with adalimumab 40 mg every 2 weeks. Outpatient sulfasalazine was withdrawn in 2023. On physical exam, on admission, the contours of the left thumb and fingers III–IV were widened, in the right II, III, and IV fingers were widened, no pain, active and passive mobility was preserved, otherwise joint contours were not widened, full prone, incomplete squat, strength, and muscle tone were normal, walking on a wide base. In laboratory tests, low inflammatory markers [CRP — 2.5 mg/L (0–5), WBC — 7.26 thousand/uL (4270–1140)] and insufficient vitamin D3 levels (27.8 ng/mL). A follow-up MRI of the sacroiliac joints showed no areas of significant marrow edema, sclerosis, or fatty remodeling in the subchondral layers of the joints (Fig. 2). The clinical picture and findings indicate a stationary disease state, and therefore, treatment was not modified.

DISCUSSION

The patient presented in this case report meets the criteria for RF-negative polyarticular JIA according to the ILAR classification. This is evidenced by an onset of disease involving seven joints of the hands lasting more than 6 months, with persistent RF negativity. Gender, age of onset, and symmetrical involvement of the small joints of the hands are also characteristic of this disease subtype [13].



Figure 2. Magnetic resonance imaging (MRI) of the sacroiliac joints in STIR-sequence showing no signs of sacroiliitis

The clinical picture showed no general symptoms such as fever, hepato- and/or splenomegaly, lymphadenopathy, or respiratory, gastrointestinal, or circulatory system involvement.

Clinically, the child presented with typical symptoms of arthritis, such as swelling, pain, restricted mobility, and a tendency to flexion contracture. A range of laboratory tests and imaging techniques were used in the diagnostic process. Regular assessments of inflammatory parameters such as ESR, CRP, and WBC were performed, and they remained low throughout the disease course, which is characteristic of seronegative polyarticular JIA. Immunological tests such as RF, ANA, and anti-CCP were also conducted with negative results. Determination of these antibodies can be crucial in the diagnostic process, in the classification of the JIA subtype, and in the assessment of the patient's prognosis [11].

General urinalysis and liver and renal function assessment were also performed periodically for possible detection of amyloidosis secondary to JIA [14]. In the present child, these parameters tended to be within the normal range. Genetic tests for HLA-B27 (positive) and HLA-Cw6 (negative) were also performed due to a family history of psoriasis [15]. In terms of diagnostic imaging, a regular USG assessment of the joints was provided. USG makes it possible to visualize the thickening of the synovial membrane and tendon sheaths, increased blood flow due to hypervascularisation, as well as exudate in the joint cavity, tendon sheath, and synovial bursae. This allows non-invasive, rapid, and low-cost verification of the presence of joint inflammation without requiring general anaesthesia, which is particularly important in younger

children. This makes USG a valuable tool not only to aid diagnosis but also to assess the risk of disease relapse and to monitor the effectiveness of treatment [16]. As the aforementioned changes suggestive of inflammation in the joints of the patient's hand persisted, the decision was made to extend the diagnostics with whole-body MRI to assess the activity of the disease and to detect possible inflammatory lesions in other joints, with particular emphasis on joints that could not be evaluated by USG. Due to the presence of marrow edema in the sacroiliac joints, the assessment was expanded with a scan aimed at exclusively imaging these joints. CT and MRI are crucial in diagnosing and monitoring sacroiliitis in children. CT is useful for detecting structural changes such as erosions and bone remodelling [17]. MRI is the preferred modality considering its lack of radiation, high sensitivity in detecting early inflammatory changes, and ability to accurately assess soft tissues such as synovial membrane and ligaments. However, taking into account the better availability of CT than MRI at the clinic where the child was hospitalized, the decision to perform a contrast-enhanced CT scan was made, confirming the sacroiliitis. During the course of treatment, MRI scans of the sacroiliac joints were performed to monitor its efficacy and, thus, disease activity in this area, where features of acute inflammation were no longer observed. MRI offers high-resolution imaging of soft tissues, enabling the detection of early inflammatory changes and their accurate assessment, as well as the evaluation of disease activity without exposure to ionising radiation [17]. With these features, MRI allows precise and safe tracking of therapy effects [18].

The treatment in the presented case was initiated with MTX at the dose of 2.5 mg twice a week, NSAIDs, and bridging therapy with systemic GCs due to the high disease activity. Subsequently, a second DMARD, chloroquine, was added due to a lack of improvement. After nine months, due to the persistent poor response, the therapy was escalated by increasing the dose of MTX to 10 mg once a week, chloroquine was discontinued, prednisone was restarted as bridging therapy. The patient was qualified for biologic therapy with the interleukin 6 (IL-6) antagonist — tocilizumab; next, due to the lack of efficacy, the drug was changed to tumor necrosis factor inhibitor (TNFi), but after two years, the therapy was discontinued for 6 months. The resumption

of treatment began with the reintroduction of two DMARDs — MTX and sulfasalazine, after which the child was again qualified for the inclusion of biological treatment — adalimumab. Treatment was managed with significant improvement observed, and the disease transitioned to a stationary state.

Attention should also be drawn to the necessity of multi-specialist care in children with JIA. In addition to pediatricians' and rheumatologists' care, ophthalmological care is equally important. Within the group of children with JIA, uveitis is the most common extra-articular manifestation of the disease. The incidence reaches 5-10% of those with polyarthritis [19].

CONCLUSION

Early diagnosis and appropriate treatment of JIA are essential to improving a patient's prognosis. An individualised therapeutic approach, supported by a multidisciplinary team, ensures optimal disease management.

Advanced diagnostic modalities, such as MRI, CT, and USG, allow a precise assessment of the inflammation, enabling proper diagnosis and optimal treatment monitoring.

ETHICS STATEMENT

Written consent has been obtained from mother (the legal guardian) of the juvenile patient.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and study design: J.O. A.R. Z.Z.; collection of data: J.O. Z.O.; data analysis: J.O. A.R. Z.O.; writing the paper: J.O. A.R. Z.O.; review article: Z.Z. W.W.; approval of the final version: J.O. A.R. Z.O. W.W. Z.Z.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that they have no competing interests.

FUNDING

The authors declare that they have no funding.

- Long AM, Marston B, Fries C, et al. Migratory Arthralgia in a 3-year-old Girl. *Pediatr Rev.* 2022; 43(1): 41–44, doi: [10.1542/pir.2020-003657](https://doi.org/10.1542/pir.2020-003657), indexed in PubMed: [34970689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34970689/).
- Zuber Z, Kania U, Krol-Zdechlikiewicz A, et al. Analysis of Clinical Symptoms and Laboratory Profiles in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in Malopolska Region (Poland) in the Years 2007–2010. *Open Acc Maced J Med Sci.* 2014; 2(1): 56–61, doi: [10.3889/oamjms.2014.010](https://doi.org/10.3889/oamjms.2014.010).
- McCurdy D, Parsa MF. Updates in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Adv Pediatr.* 2021; 68: 143–170, doi: [10.1016/j.yapd.2021.05.014](https://doi.org/10.1016/j.yapd.2021.05.014), indexed in PubMed: [34243850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34243850/).
- Palman J, Shoop-Worrall S, Hyrich K, et al. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018; 32(2): 206–222, doi: [10.1016/j.berh.2018.10.004](https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.004), indexed in PubMed: [30527427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527427/).
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, 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; 31(2): 390–392, indexed in PubMed: [14760812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14760812/).
- Giancane G, Consolaro A, Lanni S, et al. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther.* 2016; 3(2): 187–207, doi: [10.1007/s40744-016-0040-4](https://doi.org/10.1007/s40744-016-0040-4), indexed in PubMed: [27747582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27747582/).
- Thatayatikom A, Modica R, De Le. Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Thatayatikom A, Modica R, De Le. ed. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2024.
- Crayne CB, Beukelman T. Juvenile Idiopathic Arthritis: Oligoarthritis and Polyarthritis. *Pediatr Clin North Am.* 2018; 65(4): 657–674, doi: [10.1016/j.pcl.2018.03.005](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.03.005), indexed in PubMed: [30031492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30031492/).
- Sudol-Szopińska I, Grochowska E, Gietka P, et al. Imaging of juvenile idiopathic arthritis. Part II: Ultrasonography and MRI. *J Ultrason.* 2016; 16(66): 237–251, doi: [10.15557/JoU.2016.0024](https://doi.org/10.15557/JoU.2016.0024), indexed in PubMed: [27679727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27679727/).
- Sudol-Szopińska I, Matuszewska G, Gietka P, et al. Imaging of juvenile idiopathic arthritis. Part I: Clinical classifications and radiographs. *J Ultrason.* 2016; 16(66): 225–236, doi: [10.15557/JoU.2016.0023](https://doi.org/10.15557/JoU.2016.0023), indexed in PubMed: [27679726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27679726/).
- Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019; 71(6): 717–734, doi: [10.1002/acr.23870](https://doi.org/10.1002/acr.23870), indexed in PubMed: [31021516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31021516/).
- Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, et al. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021; 19(1): 135, doi: [10.1186/s12969-021-00629-8](https://doi.org/10.1186/s12969-021-00629-8), indexed in PubMed: [34425842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34425842/).
- Oberle EJ, Harris JG, Verbsky JW. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - epidemiology and management approaches. *Clin Epidemiol.* 2014; 6: 379–393, doi: [10.2147/CLEPS53168](https://doi.org/10.2147/CLEPS53168), indexed in PubMed: [25368531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25368531/).
- Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, et al. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009; 5(11): 616–626, doi: [10.1038/nrrheum.2009.209](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.209), indexed in PubMed: [19806151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19806151/).

References

15. Papa R, Lachmann HJ. Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018; 44(4): 585–603, doi: [10.1016/j.rdc.2018.06.004](https://doi.org/10.1016/j.rdc.2018.06.004), indexed in Pubmed: [30274625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30274625/).
16. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018; 178(4): 854–862, doi: [10.1111/bjd.16083](https://doi.org/10.1111/bjd.16083), indexed in Pubmed: [29072309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29072309/).
17. Borocco C, Anselmi F, Rossi-Semerano L. Contribution of Ultrasound in Current Practice for Managing Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Clin Med.* 2022; 12(1), doi: [10.3390/jcm12010091](https://doi.org/10.3390/jcm12010091), indexed in Pubmed: [36614888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36614888/).
18. Sudol-Szopińska I, Herregods N, Zejden A, et al. Current Role of Conventional Radiography of Sacroiliac Joints in Adults and Juveniles with Suspected Axial Spondyloarthritis: Opinion from the ESSR Arthritis and Pediatric Subcommittees. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2023; 27(5): 588–595, doi: [10.1055/s-0043-1772169](https://doi.org/10.1055/s-0043-1772169), indexed in Pubmed: [37816367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37816367/).
19. Malattia C, Tolend M, Mazzoni M, et al. Current status of MR imaging of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020; 34(6): 101629, doi: [10.1016/j.berh.2020.101629](https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101629), indexed in Pubmed: [33281052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33281052/).
20. Heiligenhaus A, Minden K, Föll D, et al. Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Dtsch Arztebl Int.* 2015; 112(6): 92–100, i, doi: [10.3238/arztebl.2015.0092](https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0092), indexed in Pubmed: [25721436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25721436/).

12. Wnioski

- W diagnostyce chorób reumatycznych u dzieci, takich jak młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, przewlekłe niebakteryjne zapalenie kości i szpiku, młodzieńcze idiopatyczne miopatie zapalne, młodzieńcza twardzina układowa oraz młodzieńczy toczeń układowy rezonans magnetyczny układu mięśniowo szkieletowego stanowi ważne narzędzie. Bardzo szczegółowa ocena kości oraz tkanek miękkich przy użyciu sekwencji T1, T2 oraz STIR pozwala na zidentyfikowanie procesów chorobowych lokalizujących się w błonie maziowej, pochewkach ścięgien, kaletkach maziowych oraz obrzęk szpiku kostnego i mięśni.

- U pacjentów z podejrzeniem choroby reumatycznej najczęściej opisywanymi zmianami chorobowymi w rezonansie magnetycznym całego ciała są: obrzęk mięśni, obrzęk szpiku kostnego oraz zwiększona ilość płynu stawowego. Wykonanie obrazowania całego ciała podczas jednej procedury umożliwia całościową ocenę procesu chorobowego oraz postawienie odpowiedniej diagnozy. Rezonans magnetyczny całego ciała powinien być wykonywany u wszystkich pacjentów z podejrzeniem wieloogniskowego procesu zapalnego w przebiegu młodzieńczej idiopatycznej miopatii zapalnej, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz przewlekłego niebakteryjnego zapalenia kości i szpiku.

- Rezonans magnetyczny stawów krzyżowo-biodrowych jest kluczowym badaniem ukierunkowującym diagnozę młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów na postać z zapaleniem przyczepów ścięgien lub łuszcycowe młodzieńcze zapalenie stawów. Objawem pozwalającym na rozpoznanie zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych jest obecność obrzęku szpiku kostnego w warstwie podchrzęstnej kości. Objawem, który powinien skłonić lekarza do skierowania pacjenta na to badanie jest przewlekły ból kręgosłupa. Zwłaszcza biorąc pod uwagę fakt, iż obecność aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych opisywanego w rezonansie magnetycznym nie zawsze wykazuje związek z podwyższonymi markerami stanu zapalnego oraz dodatnim wynikiem RF, HLA-B27, HLA-Cw6 lub ANA.

- W pełni automatyczny algorytm do detekcji zmian zapalnych w rezonansie magnetycznym stawów krzyżowo-biodrowych charakteryzuje się wysoką skutecznością niezależnie od technicznej poprawności wykonania badania. Sztuczna inteligencja pozwoli na bardziej wydajną pracę lekarzy poprzez wskazywanie obszarów objętych procesem zapalnym. Dzięki wprowadzeniu modyfikacji oraz dodatkowe przetestowanie stworzonego algorytmu jego działanie zostało usprawnione i zgodne z najnowszymi wytycznymi ASAS dotyczącymi kryteriów rozpoznania aktywnego procesu zapalnego w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych.

- Kliniczna użyteczność rezonansu magnetycznego odcinka piersiowego kręgosłupa oraz stawów krzyżowo-biodrowych została potwierdzona poprzez opis przypadku. Oba badania ujawniły obrzęk szpiku kostnego, który świadczył o obecności aktywnego stanu zapalnego. Dzięki przeprowadzonym badaniom wdrożono kompleksowe leczenie oraz postawiono diagnozę zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych nakładającego się na przewlekłe niebakteryjne zapalenie kości i szpiku.

- Monitorowanie skuteczności leczenia pacjentki z seronegatywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku wielostawowym za pomocą rezonansu stawów krzyżowo-biodrowych pozwoliło na stwierdzenie niskiej aktywności choroby oraz potwierdzenie skuteczności farmakoterapii.

13. Wykaz skrótów

Skrót polski	Rozwinięcie polskie	Skrót angielski	Rozwinięcie angielskie
-	Fosfataza alkaliczna	ALP	Alkaline phosphatase
-	Aminotransferaza alaninowa	ALT	Alanine transaminase
-	Przeciwciała przeciwjądrowe	ANA	Antinuclear antibody
anty-CCP	Przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi	aCCP	Anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies
-	-	ASAS	Assessment in SpondyloArthritis
-	Aminotransferaza asparaginianowa	AST	Aspartate transaminase
-	Obszar pod krzywą	AUC	Area under curve
-	Spondyloartropatie osiowe	axSpA	Axial Spondyloarthritis
-	Kinaza kreatynowa	CK	Creatine kinase
-	Przewlekłe niebakteryjne zapalenie kości i szpiku	CNO	Chronic nonbacterial osteomyelitis
-	Białko C-reaktywne	CRP	C-reactive protein
TK	Tomografia komputerowa	CT	Computed tomography
-	Zespół Ehlersa-Danlosa	EDS	Ehlers–Danlos syndrome
OB	Odczyn Biernackiego	ESR	Erythrocyte sedimentation rate
-	Europejskie Stowarzyszenie Stowarzyszeń Reumatologicznych	EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
-	Echo gradientowe	FFE	Fast field echo
-	Fałszywie ujemny	FN	False negative
-	Fałszywie dodatni	FP	False positive
-	Współczynnik wyników fałszywie dodatnich	FPR	False positive rate
-	Saturacja tłuszczu	FS	Fat saturation
-	Gamma glutamylotranspeptydaza	GGTP	Gamma glutamyl transpeptidase
-	Ludzki antygen leukocytarny B27	HLA-B27	Human leukocyte antigen B27
-	Ludzki antygen leukocytarny Cw6	HLA-Cw6	Human leukocyte antigen Cw6
-	Współczynnik korelacji wewnątrzklasowej	ICC	Intraclass correlation coefficient

-	Międzynarodowa Liga Stowarzyszeń Reumatologicznych	ILAR	International League of Associations for Rheumatology
MIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów	JIA	Juvenile idiopathic arthritis
MIMZ	Młodzieńcze idiopatyczne miopatie zapalne	JIIM	Juvenile idiopathic inflammatory myopathes
-	Dehydrogenaza mleczanowa	LDH	Lactate dehydrogenase
MR	Rezonans magnetyczny	MRI	Magnetic resonance imaging
-	-	OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
-	Gęstość protonów	PD	Proton density
-	Czynnik reumatoidalny	RF	Rheumatoid factor
-	-	ROC	Receiver operating characteristic
SKB	Staw krzyżowo-biodrowy	SIJ	Sacroiliac joint
-	Spondyloartropatie	SpA	Spondyloarthritis
-	Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii	SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
-	-	STIR	Short tau inversion recovery
-	Prawdziwie ujemny	TN	True negative
-	Prawdziwie dodatni	TP	True positive
-	Współczynnik wyników prawdziwie dodatnich	TPR	True positive rate
-	-	TIRM	Turbo inversion recovery magnitude
-	Ultraszybkie echo spinowe	TSE	Turbo spin echo
USG	Ultrasonografia	US	Ultrasound
RTG	Zdjęcie rentgenowskie	X-ray	Radiograph

14. Piśmiennictwo

1. Żuber, Z.; Kania, U.; Król-Zdechlikiewicz, A.; Morawska, A.; Pilch, B.; Rajska, E.; Turowska-Heydel, D.; Sobczyk, M.; Chudek, J.; Rutkowska-Sak, L. Analysis of Clinical Symptoms and Laboratory Profiles in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in Malopolska Region (Poland) in the Years 2007–2010. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2014, 2, 56–61. Available online: <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view> (accessed on 21 August 2024).
2. Matuszewska G, Zaniewicz-Kaniewska K, Włodkowska-Korytkowska M, et al. Radiological imaging in pediatric rheumatic diseases. *Pol J Radiol.* 2014;79:51-58. Published 2014 Mar 21. doi:10.12659/PJR.889816
3. Teixeira SR, Elias Junior J, Nogueira-Barbosa MH, Guimarães MD, Marchiori E, Santos MK. Whole-body magnetic resonance imaging in children: state of the art. *Radiol Bras.* 2015;48(2):111-120. doi:10.1590/0100-3984.2014.0005
4. Østergaard M, Duer A, Møller U, Ejbjerg B. Magnetic resonance imaging of peripheral joints in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;18(6):861-879. doi:10.1016/j.berh.2004.06.001
5. Sudoł-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
6. Narváez JA, Narváez J, De Lama E, De Albert M. MR imaging of early rheumatoid arthritis. *Radiographics.* 2010;30(1):143-165. doi:10.1148/rg.301095089
7. 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;19(1):135. Published 2021 Aug 23. doi:10.1186/s12969-021-00629-8
8. Hofmann SR, Kapplusch F, Girschick HJ, et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(6):542-554. doi:10.1007/s11914-017-0405-9
9. Yousaf A, Muhammad S, Zoghoul SBM, Alam SI, Elsyayed AM. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis and Its Management. *Cureus.* 2021;13(10):e18872. Published 2021 Oct 18. doi:10.7759/cureus.18872
10. Hofmann SR, Schnabel A, Rösen-Wolff A, Morbach H, Girschick HJ, Hedrich CM. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: Pathophysiological Concepts and Current Treatment Strategies. *J Rheumatol.* 2016;43(11):1956-1964. doi:10.3899/jrheum.160256
11. Papadopoulou C, Chew C, Wilkinson MGL, McCann L, Wedderburn LR. Juvenile idiopathic inflammatory myositis: an update on pathophysiology and clinical care. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(6):343-362. doi:10.1038/s41584-023-00967-9
12. Rider LG, Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. *J Intern Med.* 2016;280(1):24-38. doi:10.1111/joim.12444
13. Pachman LM, Nolan BE, DeRanieri D, Khojah AM. Juvenile Dermatomyositis: New Clues to Diagnosis and Therapy. *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2021;7(1):39-62. doi:10.1007/s40674-020-00168-5
14. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and

- juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups [published correction appears in *Ann Rheum Dis*. 2018 Sep;77(9):e64. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211468corr1]. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1955-1964. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211468
15. Ernste FC, Reed AM. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(1):83-105. doi:10.1016/j.mayocp.2012.10.017
 16. Rutkowska-Sak L, Gietka P, Gazda A, Kołodziejczyk B. Juvenile systemic sclerosis - observations of one clinical centre. *Reumatologia*. 2021;59(6):367-372. doi:10.5114/reum.2021.112350
 17. Zulian F, Woo P, Athreya BH, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2007;57(2):203-212. doi:10.1002/art.22551
 18. Silva CA. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: early disease manifestations that the paediatrician must know. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(9):907-910. doi:10.1080/1744666X.2016.1195685
 19. Silva CA, Aikawa NE, Pereira RM, Campos LM. Management considerations for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients and implications on therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(3):301-313. doi:10.1586/1744666X.2016.1123621
 20. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73-84. doi:10.1016/S0140-6736(16)31591-4
 21. Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):137-143. doi:10.1097/BOR.0000000000000475
 22. Wright, G.C.; Kaine, J.; Deodhar, A. Understanding Differences between Men and Women with Axial Spondyloarthritis. *Semin. Arthritis Rheum*. 2020, 50, 687–694.
 23. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(4):650-657. doi:10.1093/rheumatology/ket387
 24. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection [published correction appears in *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun;78(6):e59. doi: 10.1136/ard.2009.108233corr1]. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-783. doi:10.1136/ard.2009.108233
 25. Strand V, Singh JA. Patient Burden of Axial Spondyloarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2017;23(7):383-391. doi:10.1097/RHU.0000000000000589
 26. Reijnierse M. Axial Skeleton Bone Marrow Changes in Inflammatory Rheumatologic Disorders. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2023;27(1):91-102. doi:10.1055/s-0043-1761496
 27. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, 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;68(10):1520-1527. doi:10.1136/ard.2009.110767
 28. Kucybała I, Tabor Z, Polak J, Urbanik A, Wojciechowski W. The semi-automated algorithm for the detection of bone marrow oedema lesions in patients with axial

- spondyloarthritis. *Rheumatol Int.* 2020;40(4):625-633. doi:10.1007/s00296-020-04511-w
29. Faleiros MC, Nogueira-Barbosa MH, Dalto VF, et al. Machine learning techniques for computer-aided classification of active inflammatory sacroiliitis in magnetic resonance imaging. *Adv Rheumatol.* 2020;60(1):25. doi:10.1186/s42358-020-00126-8
 30. Rzecki K, Kucybała I, Gut D, Jarosz A, Nabagło T, Tabor Z, Wojciechowski W. Fully Automated Algorithm for the Detection of Bone Marrow Oedema Lesions in Patients with Axial Spondyloarthritis—Feasibility Study. *Biocybern. Biomed. Eng.* 2021, 41, 833–853.
 31. Panwar J, Tolend M, Redd B, 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;51(6):1350-1359. doi:10.1016/j.semarthrit.2021.07.017
 32. Roderick M, Shah R, Finn A, Ramanan AV. Efficacy of pamidronate therapy in children with chronic non-bacterial osteitis: disease activity assessment by whole body magnetic resonance imaging. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(11):1973-1976. doi:10.1093/rheumatology/keu226
 33. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 2:ii1-ii44. doi:10.1136/ard.2008.104018
 34. Tsoi C, Griffith JF, Lee RKL, Wong PCH, Tam LS. Imaging of sacroiliitis: Current status, limitations and pitfalls. *Quant Imaging Med Surg.* 2019;9(2):318-335. doi:10.21037/qims.2018.11.10
 35. Maksymowych WP, Lambert RG, Baraliakos X, et al. Data-driven definitions for active and structural MRI lesions in the sacroiliac joint in spondyloarthritis and their predictive utility. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(10):4778-4789. doi:10.1093/rheumatology/keab099
 36. Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, et al. Spondyloarthritis research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2005;53(5):703-709. doi:10.1002/art.21445
 37. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-392.
 38. Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):8-26. doi:10.1002/ajmg.c.31552

15. Oświadczenia współautorów

Oświadczenie współautorów publikacji

Niniejszym podaję procentowy wkład autorski w publikację pod tytułem:

Magnetic resonance imaging of the musculoskeletal system in the diagnosis of rheumatic diseases in the pediatric population. *Rheumatology*. 2024;62(3):196-206.
DOI:10.5114/reum/190262

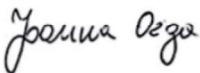
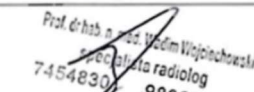
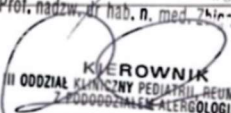
IMIĘ I NAZWISKO WSPÓLAUTORA	PROCENTOWY WKŁAD AUTORSKI	DATA	PODPIS WSPÓLAUTORA
Joanna Oźga	60%	28.10.2024.	<i>Joanna Oźga</i>
Elżbieta Mężyk	10%	25.11.2024.	Elżbieta Mężyk PEDIATRA REUMATOLOG 2618337
Wojciech Kmiciek	10%	29.11.2024	lek. Wojciech Kmiciek specjalista pediatrii 3246336
Wadim Wojciechowski	10%	26.11.2024.	Prof. dr hab. n. med. Wadim Wojciechowski specjalista radiolog 7454830 980635367 Prof. nadzw. dr hab. n. med. Zbigniew Żuber
Zbigniew Żuber	10%	25.11.2024.	KIEROWNIK III ODDZIAŁ KLINICZNY PEDIATRII, REUMATOLOGII I PORODNICTWEM-NEFROLOGII

Jednocześnie oświadczam, że jestem w pełni świadomy, że w/w publikacja jest przedmiotem w procesie nadania stopnia naukowego doktora Pani Joannie Oźga.

Oświadczenie współautorów publikacji

Niniejszym podaję procentowy wkład autorski w publikację pod tytułem:

Diagnostic Value of Whole-Body MRI in Pediatric Patients with Suspected Rheumatic Diseases. *Medicina*. 2024; 60(9):1407. DOI:10.3390/medicina60091407

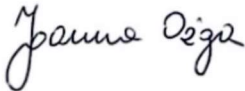
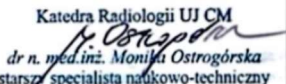
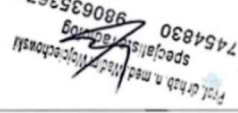
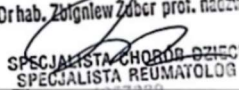
IMIĘ I NAZWISKO WSPÓLAUTORA	PROCENTOWY WKŁAD AUTORSKI	DATA	PODPIS WSPÓLAUTORA
Joanna Ożga	60%	28.10.2024.	
Monika Ostrogórska	20%	25.11.2024	 Katedra Radiologii UJ CM dr n. med inż. Monika Ostrogórska starszy specjalista naukowo-techniczny
Wadim Wojciechowski	10%	26.11.2024.	 Prof. dr hab. n. med. Wadim Wojciechowski specjalista radiolog 7454830 980635387
Zbigniew Żuber	10%	25.11.2024.	 Prof. nadzw. dr hab. n. med. Zbigniew Żuber KIEROWNIK III ODDZIAŁ KLINICZNY PEDIATRII, REUMATOLOGII I PODODZIAŁEM ALERGOLOGII

Jednocześnie oświadczam, że jestem w pełni świadomy, że w/w publikacja jest przedmiotem w procesie nadania stopnia naukowego doktora Pani Joannie Ożga.

Oświadczenie współautorów publikacji

Niniejszym podaję procentowy wkład autorski w publikację pod tytułem:

Single-Centre Analysis of Magnetic Resonance Imaging of Sacroiliac Joints in a Paediatric Population *Journal of Clinical Medicine* 2024, 13(23), 7147; DOI:10.3390/jcm13237147

IMIĘ I NAZWISKO WSPÓLAUTORA	PROCENTOWY WKŁAD AUTORSKI	DATA	PODPIS WSPÓLAUTORA
Joanna Ożga	60%	26.11.2024.	
Monika Ostrogórska	20%	26.11.2024	 Katedra Radiologii UJ CM dr n. med. inż. Monika Ostrogórska starszy specjalista naukowo-techniczny
Wadim Wojciechowski	10%	27.11.2024	 7454830 specjalista Prof. dr hab. n. med. Wadim Wojciechowski
Zbigniew Żuber	10%	27.11.2024.	 Dr hab. Zbigniew Żuber prof. nadzw. SPECJALISTA CHOROBY DZIECI SPECJALISTA REUMATOLOG

Jednocześnie oświadczam, że jestem w pełni świadomy, że w/w publikacja jest przedmiotem w procesie nadania stopnia naukowego doktora Pani Joannie Ożga.

Oświadczenie współautorów publikacji

Niniejszym podaję procentowy wkład autorski w publikację pod tytułem:

Performance of Fully Automated Algorithm Detecting Bone Marrow Edema in Sacroiliac Joints. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(14):4852. DOI:10.3390/jcm12144852

IMIĘ I NAZWISKO WSPÓLAUTORA	PROCENTOWY WKŁAD AUTORSKI	DATA	PODPIS WSPÓLAUTORA
Joanna Oźga	50%	28.10.2024	Joanna Oźga
Michał Wyka	10%	27.11.2024	Michał Wyka
Agata Raczko	10%	28.11.2024	Agata Raczko
Zbysław Tabor	10%	30.11.2024	Zbysław Tabor
Zuzanna Oleniacz	5%	27.11.2024	Zuzanna Oleniacz Doktor 4378983
Michał Kornan	5%	30.11.2024	Michał Kornan
Wadim Wojciechowski	10%	26.11.2024	Prof. dr hab. n. med. Wadim Wojciechowski specjalista radiolog 7454830

Jednocześnie oświadczam, że jestem w pełni świadomy, że w/w publikacja jest przedmiotem w procesie nadania stopnia naukowego doktora Pani Joannie Oźga.

Oświadczenie współautorów publikacji

Niniejszym podaję procentowy wkład autorski w publikację pod tytułem:

Coexisting Sacroiliac Arthritis and Chronic Nonbacterial Osteomyelitis in an Adolescent with Ehlers-Danlos Syndrome: A Case Report and Treatment Success *American Journal of Case Reports*. 2024; 25:e943579 DOI:10.12659/AJCR.943579

IMIĘ I NAZWISKO WSPÓLAUTORA	PROCENTOWY WKŁAD AUTORSKI	DATA	PODPIS WSPÓLAUTORA
Joanna Ożga	60%	28.10.2024.	<i>Joanna Ożga</i>
Elżbieta Mężyk	10%	25.11.2024.	Elżbieta Mężyk PEDIATRA, REUMATOLOG 28/8337
Wojciech Kmiecik	10%	29.11.2024	lek. Wojciech Kmiecik specjalista pediatrii 3240336
Wadim Wojciechowski	10%	26.11.2024	Prof. dr hab. n. med. Wadim Wojciechowski specjalista radiologii 7454830
Zbigniew Żuber	10%	25.11.2024.	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Zbigniew Żuber KIEROWNIK III ODDZIAŁ KLIMATY PEDIIATRII, REUMATOLOGII I PODODDZIAŁEM KIEROLOGII

Jednocześnie oświadczam, że jestem w pełni świadomy, że w/w publikacja jest przedmiotem w procesie nadania stopnia naukowego doktora Pani Joannie Ożga.

Oświadczenie współautorów publikacji

Niniejszym podaję procentowy wkład autorski w publikację pod tytułem:

The early onset of seronegative polyarthritis juvenile idiopathic arthritis in female patient — a case report. *Rheumatology Forum*. 2024; DOI: 10.5603/rf.100924

IMIĘ I NAZWISKO WSPÓŁAUTORA	PROCENTOWY WKŁAD AUTORSKI	DATA	PODPIS WSPÓŁAUTORA
Joanna Ożga	50%	28.10.2024.	<i>Joanna Ożga</i>
Agata Raczek	20%	29.11.2024.	<i>Agata Raczek</i>
Zuzanna Oleniacz	10%	27.11.2024.	Zuzanna Oleniacz lekarz 4378963
Wadim Wojciechowski	10%	26.11.2024.	Prof. dr hab. n. med. Wadim Wojciechowski specjalista radiolog 745483 8206258
Zbigniew Żuber	10%	25.11.2024.	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Zbigniew Żuber KIEROWNIK III ODDZIAŁ KLINICZNY PEDIATRII, REUMATOLOGII I ALERGOLOGII

Jednocześnie oświadczam, że jestem w pełni świadomy, że w/w publikacja jest przedmiotem w procesie nadania stopnia naukowego doktora Pani Joannie Ożga.