MEĐUODNOS AKTIVNOSTI
BOLESTI I KOŽNIH PROMJENA U
NASTANKU I TIJEKU
PSORIJATIČNOG ARTRITISA
Helena Francetić

Repozitorij / Repository: Dr Med
Vrsta objekta / Object type: Master's thesis
Godina izdavanja / Publication year: 2014
Trajna poveznica / Permanent link:
https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:722981
Licencija / License: In copyright
Datum pohrane u repozitorij / Date of storage: 2015-11-19
Datum preuzimanja / Date downloaded: 2020-03-18
Međuodnos aktivnosti bolesti i kožnih promjena u nastanku i tijeku psorijatičnog artritisa

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.
Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KB „Sestre milosrdnice“ pod vodstvom prof. dr. sc. Simeona Grazia i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu:
SpA - spondalartritis
NSAR – nesteroidni antireumatici
DMARD - lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (engl. disease modifying antirheumatic drugs)
TNF-α - čimbenik nekroze tumora (engl. tumor necrosis factor alpha)
PsA - psorijatični artritis
IL - interleukin
MMP - matriks metaloproteinaza
DIP - distalni interfalangenalni zglog (engl. distal interphalangreal joint)
PIP – proksimalni interfalangealni zglog
MTP – metatarzofalangelani zglog
SE - sedimentacija eritrocita
CRP - C-reaktivni protein
CASPAR – enlg. classification criteria for psoriatic arthritis
LDI – enlg. Leeds dactylitis index
MASES – enlg. Maastricht ankylosing spondylitis entheses score
LEI – enlg. Leeds enthesitis index
PWESI – enlg. psoriasis weighted extent and severity index
PASI – enlg. psoriasis area and severity index
NAPSI – enlg. nail psoriasis severity index
HAQ - upitnik procjene zdravlja (engl. health assessment questionare)
VAS - vizualna analogna skala
SF-36 - enlg. the Medical Outcome Survey Short Form 36
SAŽETAK

Summary

Uvod

Seronegativni spondiloartritisi

Psorijatični artritis

Uvod

Povijest

Epidemiologija PsA i psorijaze

Etiologija

Patofiziologija

Patohistološka slika

Klinička slika

Radiološki nalazi

Laboratorijski nalazi

Dijagnoza

Mjere aktivnosti PsA i psorijaze

Fizička sposobnost

Liječenje

Međuodnos aktivnosti bolesti i kožnih promjena u nastanku i tijeku PsA

Nastanak PsA i psorijaze

Tijek PsA i psorijaze

Zaključak

Zahvale

Literatura

Životopis
Psorijatični artritis je definiran kao kronični, upalni artritis povezan s psorijazom, koji spada u skupinu seronegativnih spondilartritisa. Točan uzrok pojave psorijatičnog artritisa još uvijek je u potpunosti nejasan. Ipak, smatra se da u nastanku i razvoju bolesti važni ulogu imaju genetički, imunološki i okolišni čimbenici, te njihova kombinacija i međudjelovanje. Pravodobna i pravilna dijagnoza dijelom izostaje zbog velikog spektra različitih manifestacija bolesti. Psorijatični artritis karakteriziraju sinovitis, entezitis, tendonitis, daktilis i/ili spondilitis u osoba s psorijatičnim promjenama na koži i/ili noktima. Klinički pregled, laboratorijski nalazi, radiološke pretrage i, ponekad, magnetna rezonanca koriste se pri postavljanju dijagnoze. Uvriježeno je mišljenje da je psorijatični artritis relativno blagog i nekompliciranog tijeka, ali nedavna istraživanja su pokazala da kod manjeg, ali ipak značajnog broja oboljelih dolazi do oštećenja zglovnih struktura i razvoja deformiteta, koji progrediraju tijekom vremena i rezultiraju smanjenjem funkcionalne sposobnosti.

Nastup kožne bolesti i artritisa uglavnom se javlja odvojeno. Kod većine oboljelih od psorijatičnog artritisa psorijatične promjene na koži i noktima prethode pojavi zglovnih simptoma. Provedeno je nekoliko istraživanja o značajkama kožnih manifestacija u bolesnika s psorijatičnim artritisom, ali jasnih i zadovoljavajućih rezultata o prevalenciji, težini psorijaze i razvoju artritisa još uvijek manjka. Dobiveni rezultati ukazuju na povezanost težih oblika psorijatičnih promjena, te njihove veličine i smještaja s češćom kasnijom pojavom artritisa. Ipak, razlike postoje u podacima istraživanja povezanosti težine tih psorijatičnih promjena i aktivnosti prisutnog artritisa.

KLJUČNE RIJEČI: psorijatični artritis, psorijaza, međuodnos, prevalencija, aktivnost bolesti

SUMMARY
Psoriatic arthritis has been defined as an chronic, inflammatory arthritis associated with psoriasis that belongs to a class of arthritis called seronegative spondyloarthritides. The exact cause of psoriatic arthritis is still unclear. However, it is believed that the disease develops due to a combination of genetic, immunologic, and environmental factors. The diagnosis can easily be missed or overlooked because of the diverse clinical manifestations of this condition. It is characterized by synovitis, enthesitis, tendonitis, dactylitis and spondylitis, usually manifesting in a person with skin and nail psoriasis. Physical examination, laboratory findings, x-rays, and, sometimes, magnetic resonance imaging are used to diagnose psoriatic arthritis. Psoriatic arthritis is commonly thought to be a relatively benign arthropathy, but recent findings show that a significant minority of patients develop joint damage and deformities that progress over time and contribute to functional limitations.

The skin disease and the joint disease often appear separately. Most people who develop psoriatic arthritis have skin symptoms of psoriasis first, followed by arthritis symptoms. Several studies have been published about characteristics of skin involvement in psoriastic arthritis, but comprehensive data about prevalence, severity of psoriasis and the development of arthritis are still lacking. These studies found that arthritis is more likely to occur in the more severe cases of psoriasis that affect certain body areas. Controversy regarding the exact nature of the relationship between the severity of the skin lesions and joint involvement still exists.

KEY WORDS: psoriatic arthritis, psoriasis, correlation, prevalence, disease activity
UVOD

**SERONEGATIVNI SPODILARTRITISI**

Seronegativni spondilartritisi (SpA) su skupina upalnih reumatskih bolesti nepoznate etiologije koje su klinički obilježene pojavom perifernog artritisa, zahvaćanjem sakroilijakalnih zglobova i kralježnice, te tetivnih hvatišta. Promjene na drugim organima npr. koži, očima, crijevima, mokračno-spolonom sustavu, srčanim zaliscima i aorti također mogu biti dio kliničke slike (Grazio i Doko 2012, Anić i Babić-Naglić 2008). Zajedničko obilježje ovih bolesti po kojima je skupina dobila prvi dio naziva je negativni nalaz reumatoidnog faktora u krvi. Kod većine bolesnika sa SpA zabilježena je prisutnost humanog leukocitnog antigena (HLA) B27, pa je to jedno od njihovih važnih obilježja. Prevalencija ove grupe bolesti je oko 1% u ukupnoj populaciji, ali se mora imati na umu činjenica da jedan dio bolesnika ostaje neprepoznat. Pojavnost uvelike ovisi o rasnoj pripadnosti, spolu, zemljopisnom smještaju i o prevalenciji HLA B27 u populaciji, pa je tako češća u osoba bijele rase, muškaraca i u skandinavskim zemljama (Ehrenfeld 2012).

SpA obuhvaćaju poremećaje različitih fenotipskih obilježja koji imaju zajedničku genetičku predispoziciju, sličnu patofiziologiju te klinička i radiološka obilježja. Glavni predstavnici ove skupine bolesti su 5 entiteta prikazanih u tablici 1 (Anić i Babić-Naglić 2008):

**Tablica 1. Glavni entiteti seronegativnih spondilartritisa**

<table>
<thead>
<tr>
<th>1. Ankilozantni spondilitis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>2. Psorijatični artritis</td>
</tr>
<tr>
<td>3. Reaktivni artritis</td>
</tr>
<tr>
<td>4. Enteropatski artritis</td>
</tr>
<tr>
<td>5. Nediferencirani spondilartritis</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Ankilozantni spondilitis je najčešći SpA s prevalencijom između 0,15% i 1,8% u populaciji bijele rase, dok je u usporedbi s njim prevalencija psorijatičnog artritisa niža i iznosi 0,02% - 0,2% (Smith i Zochling 2010).
Međunarodna grupa stručnjaka, ASAS grupa (Assessment of SpondyloArthritis international Society) je 2009.g predložila novu podjelu SpA prema dominantnoj zahvaćenosti zglobova i to na aksijalni oblik bolesti i periferni oblik bolesti. U aksijalnim oblicima bolesti najvažniji su spondilitis i sakroileitis, a u perifernom obliku artritis, entezitis i daktilitis (van den Berg i van der Heijde 2010). Važno je napomenuti da mnogi bolesnici sa SpA u tijeku bolesti mogu imati istodobno i aksijalne i periferne simptome ili se oni mogu s vremenom izmjenjivati i stoga, dugoročno gledano, komprimirati dosljednost klasifikacije (Zeidler i Amor 2011).

ASAS grupa je na uzorku od 649 pacijenata s kroničnom križoboljom (trajanje duže od 3 mjeseca i s početkom križobolje prije 45. godine života) ispitala dva seta kriterija za aksijalni SpA (Rudwaleit et al 2009). Kriteriji za aksijalni SpA podijeljeni su u dvije grane, kliničku i slikovnu, s obzirom na to s čime se počinje u klasifikacijskom stablu. Klinički kriteriji obuhvaćaju dokazano prisustvo HLA-B27 antigena i dvije ili više značajki SpA, a slikovni dokazan sakroileitis slicovnim metodama (znakovi akutne upale na MR ili RTG-om verificirani sakroileitis po modificiranim njujorškim kriterijima) uz jednu ili više značajki SpA. Značajke SpA koje se uzimaju u obzir su upalni tip križobolje, entezitis (pete), uveitis, artritis, daktilitis, psorijaza, upalne bolesti crijeva, dobar odgovor na nesteroidne antintireumatike (NSAR), SpA u obiteljskoj anamnezi, pozitivan HLA B27, te povišena vrijednost CRP-a (značajka SpA samo u kontekstu kronične križobolje). Slično studiji za definiranje aksijalnog SpA, ASAS grupa je 2010. godine objavila rezultate druge studije koja je uključila 266 bolesnika u kojih je postojala sumnja na SpA, a koji su imali dominantno simptome artritisa donjih udova, s asimetričnom raspodijelom, te bez boli u križima (Rudwaleit et al 2011). Time su postavljeni klasifikacijski kriteriji za periferni SpA. Ulazni parametar za te kriterije je artritis i/ili entezitis i/ili daktilitis (sadašnji), uz postojanje barem jednog od sljedećeg: psorijaza, upalna bolest crijeva, uveitis, prethodna infekcija, pozitivni HLA-B27, upala sakroilijakalnih zglobova uporabom slikovnih metoda (rendgen ili MR) ili barem dvoje od sljedećeg: artritis, entezitis i daktilitis, upalna križobolja trenutno ili u anamnezi, te SpA u obitelji.

Pojava bolesti u više članova obitelji upućuje na utjecaj genetičke predispozicije u nastanku i razvoju bolesti. Ipak, povezanost antigena HLA B27 i pojave seronegativnih SpA još uvijek nije u potpunosti razjašnjena i ne može
objasnite sve aspekte bolesti. Na primjer, čvrsta veza između antigena HLA B27 i ankilozantnog spondilitisa ne objašnjava veću učestalost bolesti u muškaraca, jer geni HLA nisu vezani za spol, niti se bolest javlja kod svih nosilaca gena s pozitivnim nalazom antigena (Jajić 1995). Novija istraživanja ukazala su na moguću povezanost spondiloartopatija i okolišnih čimbenika koji dodatno potiču nastanak bolesti u genetski predisponiranih osoba (Ehrenfeld 2012).

S obzirom da većina tih bolesti ima kroničan tijek te mogu uzrokovati značajnu nesposobnost važno je težiti ranom postavljanju ispravne dijagnoze i što ranijem započinjanju liječenja. Liječenje spondiloartopatija je usmjeren na suzbijanje upale, smanjenje simptoma koje se prvenstveno odnosi na olakšavanje boli, povećanje pokretljivosti i ponovno uključivanje u aktivnosti svakodnevnog života (Grazio i Doko 2012). Izuzetno je važno uz farmakološko uključiti i nefarmakološko liječenje koje se sastoji od edukacije bolesnika i različitih oblika fizikalne terapije ovisno o općem stanju bolesnika, njegovoj dobi, spolju, komorbiditetima i terapiji koju uzima.
PSORIJATIČNI ARTRITIS

UVOD

Psorijatični artritis (PsA) je kronična upalna reumatska bolest udružena s psorijazom koja pripada skupini seronegativnih spondiloartritis. Artritis se uobičajeno manifestira nakon pojave i dijagnoze psorijaze, iako nije rijedak slučaj da prethodi kožnoj bolesti (Eder i Chandran 2011). PsA zahvaća periferni i aksijalni skelet s obilježjima dominantno erozivnog artritisa na perifernim zglobovima i dominantno ankilozarajućih promjena na sakroilijakanim zglobovima i kralježnicim (Anić i Babić-Naglić 2008). Dijeli brojne osobine s ostalim bolestima unutar grupe seronegativnih spondiloartritis i stoga ga je ponekad teško sa sigurnošću razlikovati od njih, prvenstveno od reaktivnog artiritisa i ankilozantnog spondilitisa. Obilježja PsA koja ga dodatno razlikuju od ostalih spondiloartritis, osim povezanosti s psorijazom, su zahvaćenost perifernih zglobova koja je poliartikularana i učestalija na gornjim udovima, češća pojava entezitisa i daktilitisa te simptomi aksijalnog skeleta koji su blaži i ne toliko simetrični na rentgenskim snimkama kao kod ankilozantnog spondilitisa (Gladman i Chandran 2009).

POVIJEST

Najnovija istraživanja skeleta iz trinaestog stoljeća pokazala su na rentgenskim snimkama ankilozu interfalangealnih zglobova i erozivni tipični "cup-and-pencil" deformitet, promjene kakve nalazimo kod PsA što upućuje da ljudi od davnine pate od te bolesti (Jajić 1995). Pojavljivanje posebnog oblika artritis među pacijentima s psorijazom prvi je put zabilježio francuski dermatolog Baron JL Aliberti 1818.g. Kasnije, tijekom godina koje su uslijedile, nekolicina francuskih liječnika obožavala je sličnu povezanost između ove dvije dotada nepovezane bolesti zbog čega je 1860.g Pierre Bazin taj novi oblik psorijaze nazvao "psoriasis arthritique" (Jajić i Jajić 2008). Ipak, jedini poznati oblik artritis u to doba bio je reumatoidni artritis, pa je artritis vezan uz psorijazu sve do sredine dvadesetog stoljeća smatran tek varijantom reumatoidnog artritis. Otkrće reumatoidnog faktora (RF) 1948.g bilo je
važno za razlikovanje te dvije vrste; 85% pacijenata s reumatoidnim artritisom je imalo pozitivan RF, a 15% negativan RF i potonji su nazvati "seronegativnim" (Gladman i Chandran 2009).

Razlike u gledištu o PsA kao zasebnom kliničkom entitetu počeli su se sređivati pedesetih godina 20. Stoljeća, a nakon opsežnijih studija obilježja bolesti na velikom broju bolesnika koje su među prvima proveli engleski liječnici Wright V i Moll J (Jajić 1995). Ti su autori definirali PsA i pojam seronegativnih spondiloartritisima i prikazali glavne kliničke manifestacije bolesti (Helliwell 2008). Konačno, 1964.g je Američko reumatološko društvo priznalo PsA kao poseban klinički entitet i označilo preokret u dotadašnjem poimanju bolesti (Gladman i Chandran 2009). Ubrzo je uslijedilo i otkriće antigena HLA-sustava čime je uneseno više svjetla u samu etiopatogenezu reumatskih bolesti. Prvi je put godine 1972. utvrđena veza između antigena HLA sustava i psorijaze, a već 1973. povezanost ankilozantnog spondilitisa, reaktivnog artritisa, akutnog prednjeg uveitisa, te PsA s antigenima HLA-B27 (Jajić et al 1975). Na osnovi tih i drugih istraživanja nađeni su još brojni antigeni povezani s psorijazom i PsA koji su dodatno potvrdili njihovu povezanost.

EPIDEMIOLOGIJA PSORIJATIČNOG ARTRITISA I PSORIJAZE

PsA i psorijaza su dvije kronične upalne bosti koje, iako zahvaćaju različite organske sustave, međusobno utječu i znatno mijenjaju vlastite pojedinačne epidemiološke značajke. Brojna istraživanja potvrdila su pozitivnu korelaciju u prevalenciji i incidenciji obiju bolesti, tj. da je učestalost pojavljanja artritisa i kožne bolesti zajedno veća nego što je svake bolesti u populaciji zasebno, te da pojava jedne bolesti povećava vjerojatnost kasnijeg oboljevanja od druge. Psorijaza je jedna od češćih kožnih bolesti i njezina prevalencija u općoj populaciji je 2-3%, dok među osobama oboljelima od artritisa iznosi do 7% (Gladman et al 2005). Povijest psorijaze češća je u bolesnika sa seronegativnim poliartritisima (20,2%) nego u seropozitivnim (1,25%) (Jajić 1995). Prevalencija PsA u populaciji se kreće od 0.02–0.42%, a kada u obzir uzmemo pacijente s psorijazom, broj se drastično povećava i iznosi između 6 i 42% (Ibrahim et al 2009). Razlog ovako velikog raspona je malen broj ispitanika koji je bio uključen u većinu dosadašnjih istraživanja po tom pitanju, ograničeno i nedovoljno vrijeme trajanja studija, te sve do nedavno, nedostatak
jedinstvenih dijagnostičkih kriterija (Taylor et al 2000). Novije studije na većem broju ispitanika provedene u Kanadi, SAD-a, Njemačkoj i Danskoj ukazuju da je prevalencija PsA među pacijentima s psorijazom između 20 i 30% (Brockbank et al 2001, Reich et al 2009, Zacharie 2003). Kožne promjene u 75% oboljelih prethode zglobnim simptomima (Quiero et al 2013); u prosjeku 10 godina, a istodobno se javljaju u 10 do 15% bolesnika. Artritis u rijetkim slučajevima (15-20%) može prethoditi prepoznatljivim psorijatičnim promjenama (Gladman et al 2005).

PsA se najviše javlja u pripadnika bijele rase, obično između 35. i 55. godine života (Draper 2012), a javi li se prije 16. godine klasificira se kao juvenilni psorijatični artritis (JPsA). Dijagnosticira se u manje od 5% djece s artritisom (Krumrey-Langkammerer i Hafner 2001). U JPsA artritis se obično javlja nekoliko godina prije kožnih promjena i dovodi do ozbiljnih poremećaja razvoja i rasta zglobnih i koštanih struktura (Foster 2008). Smatra se da je pojavnost PsA podjednaka u oba spola (Gladman et al 2005), iako je u jednom istraživanju koje je pratiło ispitanike kroz tri desetljeća utvrđena blago viša prevalencija u muškaraca (193/100 000 ispitanika) naspram prevalencije u žena (127/100 000 ispitanica) (Wilson et al 2009). Spol utječe na razliku u manifestaciji simptoma, progresiji bolesti i posljedično kvaliteti života (Quiero et al 2013). Na obiteljsku pojavnost PsA ukazali su još 1973.g Moll i Wright istraživanjem pacijenata s PsA od kojih je 12,5% imalo pozitivnu obiteljsku anamnezu PsA (Moll i Wright 1973). U novijim obiteljskim studijama prevalencija osoba s PsA koji u obiteljskoj anamnezi imaju članove boljele od PsA ili psorijaze u prvom koljenu iznosi oko 40% (Brockbank 2003). Sloven pridonosi i nalaz pozivnih antigena HLA sustava, prvenstveno HLA-B27, HLA-C06 i MICA-A9, koji povisuju rizik za pojavu PsA u oba spola, utječu na raniju pojavu i narav simptoma ovisno o spolu u kojem su eksprimirani, te služe i kao prognostički markeri progresije bolesti (Quiero et al 2013).

ETIOLOGIJA

Točna etiologija PsA još uvijek nije utvrđena. Smatra se da u nastanku i razvoju bolesti važni ulogu imaju genetički, okolišni i imunološki čimbenici te njihova kombinacija i međudjelovanje.
**Genetska predispozicija**

Slično kao i ostali seronegativni spondiloartritis, PsA i psorijaza česti su u rođaka bolesnika što upućuje na to da je pojava bolesti među članovima obitelji barem djelomično genetski određena. Epidemiološko opažanje nasljedne predispozicije za razvoj PsA razjašnjeno je otkrićem antigena HLA sustava (Rahman i Elder 2005). Populacijske studije su pokazale da je psorijaza povezana s HLA-B antigenima; HLA-B13, HLA-B16, HLA-17, HLA-B27, HLA-B37, HLA-B38, HLA-B39, zatim antigenima HLA-C; HLA-Cw6 i HLA-Cw7 i antigenima II. razreda HLA-DR4 i DR7 (Eastmond 1994). Najveći rizik razvoja (RR=22), ranije pojave simptoma i progresije u teži oblik vezan je uz HLA-Cw6 (Guojonsson et al 2002). U genomu bolesnika s PsA pronađeni su i dokazani kao rizični geni razreda I; HLA-B22, B27, B38, B39, i geni razred II; HLA-DQw3 i HLA-DR4, DR-7. Čini se da nositelji HLA-DR4 češće imaju periferni simetrični erozivni poliartritis sličan reumatoidnom artritisu, nositelji HLA-B27 bilateralni sakroileitis s afekcijom aksijalnog skeleta, a HLA-B38 i B39 je češći među pacijentima s perifernim poliartritisom. Antigeni HLA sustava mogu poslužiti i kao markeri prognoze u tijeku PsA. HLA-B39, HLA-B27 uz HLA-DR7, te HLA-DQw3 pridonose većem riziku razvoja teže kliničke slike (Gladman et al 2008). Veza HLA gena s psorijazom i PsA odavno je dokazana, ali pravo značenje te povezanosti nije u cijelosti objašnjeno, to više što nabrojeni antigeni nisu prisutni u visokom postotku oboljelih. To upućuje na to da pojava bolesti ne ovisi samo o jednom genu, već da postoje i drugi rizični geni smješteni blizu HLA sustava gena. Na 6. kromosomu otkriveni su i TNF-α geni koji kontroliraju produkciju TNF-α proteina, važne molekule koja sudjeluje u upalnoj reakciji značajnoj u patofizologiji PsA (Hohler et al 2002). Blokiranje proizvodnje ovog proteina mehanizam je djelovanja današnjih bioloških lijekova. Sustav gena MICA unutar iste regije također je uključen u upalnu zbivanja PsA kao ligand za receptor NKG2D na NK stanicama (engl. Natural killer cells) (González et al 2002). Osim na 6. kromosomu, nedavna istraživanja otkrila su i postojanje interleukin-1 (IL-1) gena i interleukin-23 (IL-23) gena smještenih na 2. kromosomu sa sličnom ulogom u upalnim procesima PsA.
**Vanjski čimbenici**

Genetički čimbenici ne mogu u potpunosti objasniti sklonost pojedinca razvoju PsA jer postoje i nosioci navedinih gena u kojih se bolest nikada ne razvije. Pronađeni su dokazi da i vanjski čimbenici imaju određenu ulogu tj. da djeluju kao precipitirajući faktor u genetički predisponiranih osoba (Gladman i Chandran 2009). Poznati čimbenici rizika su fizička trauma i infekcija. Uloga traume u inicijaciji PsA tumači se "dubokim" Koebnerovim fenomenom (KF). KF je tkivni odgovor gdje se nove lezije javljaju na mjestima prethodno zdrave kože koja je doživjela traumu i javlja se u oko 25% pacijenata s psorijazom (Weiss et al 2002). U jednoj studiji, kod 25% pacijenata zabilježen je razvoj PsA posljedično ozljedi zgloba koja je zahtijevala hospitalizaciju (Pattison et al 2008). Opaženo je da kod djece psorijaza nastaje nakon tonzilofaringealne infekcije streptokokima grupe A i stafilokokima (Rasmussen 2000), dok je kod većeg broja odraslih s psorijazom i PsA u krvi i sinovijalnoj tekućini pronađena povišena razina RNK streptokoka grupe A, pa se pretpostavlja da su bakterijski superantigeni mogući vanjski čimbenici (Rantakokko et al 1997).

**Imunološki čimbenici**

U podlozi PsA je upalni proces posredovan različitim imunosnim mehanizmima. Vanjski čimbenici poput traume i infekcije vjerojatno pokreću abnormalan odgovor imunosnog sustava u genetski predisponiranih pojedinaca (Gladman i Chandran 2009). Kao što je prije navedeno, velik broj gena povezanih s PsA kodira proteine uključene u upalne procese i time dovodi do disregulacije imunosnog sustava. Produktiti gena; citokini TNF-α i IL-1β prisutni su u većoj koncentraciji u sinovijalnoj tekućini i kožnim lezijama oboljelih nego u zdravih pojedinaca (Ritchlin et al 1998).

U kožnim psorijatičnim lezijama česte su bakterije (*Streptococcus spp.*) koje uzrokuju infiltraciju kože limfocitima T i s vremenom ulazak bakterijskih antigena u krvotok. Povišene razine bakterijske RNK i peptidoglikana u krvi i sinovijalnoj tekućini potiču imunosni sustav na stvaranje cirkulirajućih protutijela i infiltraciju sinovijalne membrane limfocitima T (Anić i Babić-Naglić 2008). Navedeni mehanizam objašnjava klinički značajno povišeni titer IgG i IgA na streptokokni peptidoglikan-polisaharid (PG-PS) kod PsA i psorijaze (Rantakokko et al 1997).
Na mjestu traume zgloga oslobađa se tvar P, neuropeptid koji inducirajući proliferaciju i aktivaciju sinovijalnih stanica dovodi do lokalnog stvaranja proupalnih medijatora npr. komplementa-C3 i C4 nađenog u sinovijalnoj tekućini pacijenata s PsA (Chimenti et al 2012).


**PATOFIZIOLOGIJA**

Otkrivanje točnih patogeneskih mehanizama PsA ograničeno je malim brojem dosad provedenih istraživanja, nedostatkom prikladnih životinjskih modela i otežavajuće okolnosti prisutnosti jedne bolesti unutar druge, pri čemu značajke psorijaze mogu utjecati i modificirati značajke PsA.

PsA i psorijaza su bolesti koje dijele slične patogenetske mehanizme. Pokretačima svega smatraju se genetski i vanjski faktori koji dovode do neprikladne aktivacije imunosnog sustava. Brojna istraživanja potvrdila su teoriju o autoimunosnoj naravi upalnih procesa. Glavnu ulogu pritom imaju stanično posredovane reakcije, dok uloga humorane imunosti još nije razjašnjena. Stanična imunost zasniva se na djelovanju pomoćničkih limfocita T (CD4+) i citotoksičnih limfocita T (CD8+). U upalno zahvaćenim tkivima kod PsA dokazana je dominacija CD8 limfocita naspram CD4 (Costello 1999). Ipak, to ne umanjuje ulogu CD4 limfocita u upalnom procesu. Naime, pomoćnički limfociti proizvode molekule koje djeluju proupalno, tzv. citokine. Dvije vrste citokina važne su za PsA; Th1 i Th17 vrsta (Gonzalez 2012). Neki od njih koji su dokazani u sinovijalnoj tekućini kod oboljelih su IL-1, IL-2, IL-17, IL-23, IF-γ i TNF-α. Njihov učinak je daljna aktivacija drugih upalnih stanica, npr. makrofaga, NK-stanica i CD8 limfocita. Aktivirani CD8 limfociti izlučuju citokine TNF-α i IF-γ. Osim međusobne aktivacije, na povećanu koncentraciju svih navedenih upalnih stanica i
molekula djeluje i ekspresija kodirajućih gena HLA 1, MICA, TNF-α, IL-1 i IL-23 sustava.

Zaključno, prisutnost predisponirajućih gena je prvi stupanj rizika za razvoj PsA. Djelovanjem vanjskih čimbenika dolazi do aktivacije autoimunosnih procesa pri čemu vrsta imunosnog odgovora, tj. upalnih stanica ovisi o sustavu gena koje pojedinac posjeduje. To dalje dovodi do dviju glavnih patohistoloških značajki PsA: infiltracije tkiva upalnim stanica i njihovima produktima, i posljedične reakcije tkiva (Fitzgerald i Winchester 2009). Glavne anatomske strukture zahvaćene upalom kod PsA su koža i njeni derivati, tetiva i njeno hvatište za kost, sinovijalna membrana, te hrskavica i podležeća kost.

PATOHISTOLOŠKA SLIKA

Koža


Tetive i ligamenti

Patogeneza upalnih promjena na hvatištima tetiva i ligamenata za kost nije do kraja razjašnjena. Uvid u mogući imunosni mehanizam entezitisa donijele su studije u kojima je korištenjem MR dokazan edem koštane srži u području hvatišta tetive za

**Sinovijalna membrana**


**Hrskavica i kost**

Kod PsA patoanatomske promjene nalazimo na perifernim zglobovima, kralježnici i sakroilijakalnim zglobovima. Obilježja promjena perifernih zglobova su destrukcija hrskavice, osteoliza i remodeliranje paraartikularne kosti. U procesima destrukcije hrskavice glavna uloga ne pripada upali, nego djelovanju posebnih bjelančevina, matriks metaloproteinaza (MMP) (Ritchlin i Barton 2008). To su enzimi koji razgrađuju kolagen i ostale molekule matriksa, a aktivira ih TNF-α. U sinoviji promijenjenoj zbog PsA nađene su podvrste MMP-1, -3 i -9 (Fraser et al 2003). Biopsijama paraartikularne kosti nađe se perivaskularna infiltracija osteoklastima i mononuklearnim stanicama. Osteoblasti upravljaju ovim procesom oslobađajući dvije signalne molekule koje stimuliraju proliferaciju i diferencijaciju prekursora osteoklasta, tzv. macrophage colony stimulating factor (M-CSF) i receptor activator of NF-κB ligand (RANKL) (Ritchlin et al 2003). Osteoklasti uzrokuju destrukciju i osteolizu korteksa dovodeći u konačnici do stvaranja nove kosti, koštane metaplazije i remodeliranja. Između kortikalne kosti i periosta osteoblasti nastali preobrazbom iz fibroblasta, izgrađuju novi kompaktni sloj kosti i tako oblikuju udvostručenje vanjske konture kosti (Fitzgerald i Winchester 2009).
Promjene koje se nalaze na kralježnici i sakroilijakalnim zglobovima odgovaraju promjenama kod ankilozačtanog spondilitisa. Odlikuju se kroničnim sinovitisom, a sastoje se od hiperplazije sinovijalnog tkiva koje je infiltrirano limfocitima, plazma stanicama i histiocitima. Upalne se promjene nalaze na hvatištima paraspinalnih ligamenata i u fibroznom anulusu. Konačni rezultat ipak u manjem postotku bolesnika može biti stvaranje fibroze i koštane ankiloze.

KLINIČKA SLIKA

Prvi simptomi PsA obično nastupaju između 35. i 55. godine života, iako se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi. Nastup simptoma u starijoj dobi, nakon 60.god, praćen je težim oblikom i tijekom bolesti. Primarno kliničko obilježje je periferni upalni artritis praćen svim znakovima upale. Zahvaćanje aksijalnog skeleta dovodi do pojave boli u vratu i leđima, te smanjene pokretljivosti. U manjeg broja bolesnika dio kliničke slike mogu biti simptomi drugih organskih sustava, npr. uveitis ili konjunktivitis, uretritis i upalna bolest crijeva. Opći simptomi poput umora, subfebrilne tjelesne temperature i/ili gubitka na tjelesnoj težini također se mogu očekivati. Klinička slika je dakle vrlo raznolika, ali ipak sprecifična i ne smije nas zavarati da je riječ o benignoj bolesti. PsA je često destruktivnog karaktera i trajanjem bolesti razvijaju se kontrakture i deformacije zglobova, što u konačnici rezultira kroničnom funkcionalnom nesposobnošću.

Periferni artritis

Upalne promjene na zglobovima obično počinju postupno i zahvaćaju jedan ili više zglobova. Mogu zahvatiti bilo koji zglob, ali ipak ćešće zglobove stopala, koljena, gležnjevi, šake, ramena, a rjeđe zglob kuka. Simptomi i klinički znakovi artritisa su bol, oteklina, promjene boje kože i ukočenost. Tako je na primjer u studiji provedenoj na 71 pacijentu s PsA 90% njih navelo bol, 70,4% ukočenost, 67,7% oteklinu zahvaćenih zglobova (Gisondi et al 2005). Bol i zakočenost se često pogoršavaju nakon razdoblja mirovanja npr. dužeg sjedenja, ležanja ili spavanja, a popuštaju razgibavanjem i vježbom te uporabom NSAR-a. Jutarna ukočenost je produžena, iako nije toliko konzistentna kao u reumatoidnom artritisu, pa nikad nije ušla u
klasifikacijske ili dijagnostičke kriterije. Periferni zglobovi koji su najčešće zahvaćeni upalom su distalni interfalangelani zglobovi (DIP) prstiju šaka i stopala. Gotovo uvijek uz upalu DIP zglobova nalazimo i psorijatične promjene na noktima (Jones et al 1994). Distribucija zahvaćenih zglobova je najčešće asimetrična, tj. nisu zahvaćeni isti zglobovi obje strane tijela (Gladman i Chandran 2009). U studijama je pokazano da se tijekom bolesti broj zglobova povećava, a u 60% bolesnika s asimetričnim oblikom distribucija postaje više simetrična (McHugh et al 2002).

Moll i Wright su 1973. godine podijelili PsA na pet kliničkih podskupina (tablica 2) među koje su uvrstili i zahvaćenost kralježnice i sakroiliijalnih zglobova. Ova klasifikacija je i danas u kliničkoj upotrebi, iako je njen značaj ipak promijenjen uvođenjem drugih novijih klasifikacija.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Tablica 2. Klinička podjela PsA (Moll i Wright 1973.)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1. Artritis distalnih interfalangealnih (DIP) zglobova</td>
</tr>
<tr>
<td>2. Asimetrični oligoartritis</td>
</tr>
<tr>
<td>3. Simetrični poliartritis</td>
</tr>
<tr>
<td>4. Mutilirajući artritis</td>
</tr>
<tr>
<td>5. Periferni artritis s dominantnim spondilitisom</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Artritis DIP zglobova šake i stopala često se viđa udružen s prorijatičnim promjenama na noktima. Kao samostalni oblik javlja se u oko 8-16% oboljelih. Teškoće pri postavljanju dijagnoze može predstavljati odsutnost psorijaze pri čemu je tada PsA teško razlikovati od upalne faze osteoartritisa (Helliwell 2008).

Oligoartikularni artritis uključuje pacijente s 4 ili manje zahvaćena zgloba. Najčešće je asimetričan i lokaliziran na DIP zglobovima, proksimalnim interfalangealnim (PIP) i metatarzofalanfealnim zglobovima (MTP), ali se može razviti i na većim zglobovima poput koljena. Značajka ovog oblika je pojava “kobasičastog prsta” gdje je uz artritis IF zgloba prisutna i upala tetivne ovojnice, najčešće fleksora. Iako je prema Moll-u i Wright-u taj oblik 1976.g bio najčešći, u recentnim istraživanjima pronađen je u oko 30-40% pacijenta (Reich et al 2009). Smatra se da je razlog tome klinički manifestna upala samo jednog zgloba, pri čemu se promjene na ostalim
zahvaćenim zglobovima mogu prikazati jedino slikovnim pretragama (Jones al et
1994).

Simetrični poliartritis je najčešći u dugotrajnoj bolesti i pojavljuje se u oko 60-
80% oboljelih (Reich et al 2009, Marshal et al 1999). Klasificiran je kao artritis pet ili
više zglobova, što ponekad čini poteškoću pri razlikovanju od reumatoidnog artritisa.

Mutilirajući oblik artritisa odlikuje se teškom osteolizom falangi, metakarpalnih i
metatrzalnih kostiju, te skraćenjem koštane osnove prste s nabranom kožom. Skraćeni
prsti nisu karakteristični za PsA jer ih mogu imati i oboljeli od reumatoidnog
artritisa te erozivnog osteoartritisa (Gladman i Chandran 2008). Ovaj oblik artritisa
dokazan je u 5-10% oboljelih (Reich et al 2009). Upravo zbog rijetkosti ovog stanja,
nemoguće je predvidjeti tko će od pacijenata s PsA u tijeku bolesti razviti mutilirajući
oblik artritisa.

Spondilitis i sakroileitis

Kod PsA samostalna pojava spondilitisa i sakroileitisa bez perifernog artrtisa
javlja se u vrlo malom broju bolesnika (2-4%). Za razliku od toga, oko 50% pacijenata
s perifernim artritisom istodobno ima zahvaćene sakroilijakalne i zglobove kralježnice
(Gladman et al 2004). Četrdeset tri posto bolesnika je zahvaćenošću tih zglobova
imalo je prisutan antigen HLA-B27. Češće se javlja kod starijih pacijenata i
muškaraca, pri čemu muškarci razvijaju teži oblik aksijalne bolesti nego žene
(Marshal et al 1999).

Sakroileitis kod PsA je često bilateralan ali asimetričan u pogledu proširenosti i
intenziteta promjena koje se prikazuju pri radiološkim pretragama. Paravertebralna
osifikacija nije simetrična, a i pojava sindezmofita nije uvijek rubna tj. na hvatištima
fibroznog prstena. Osim promjena na prsnoj i slabinskoj kralježnici, viđa se i
zahvaćenost vratne kralježnice. Ipak, radiološke promjene u obliku bambusova štapa
veliku su rijetkost kod PsA (Gladman et al 2004). Detaljnije o radiološkim
promjenama kralježnice bit će prikazano u posebnom poglavlj

Tegobe nisu uvijek u korelaciji s težinom radioloških promjena. U nekih
pacijenata zahvaćenost aksijalnog skeleta dokazana je tek nakon radioloških
pretraga pri dolasku liječniku. Kliničkom slikom dominira bol u vratnom, prsnom ili
slabinskom dijelu leđa. Bol je tipično povezana s pojavom ukočenosti. Simptomi se
često pogoršavaju nakon razdoblja mirovanja npr. dužeg sjedenja, ležanja ili
spavanja, a popuštaju razgibavanjem, vježbom, tuširanjem toplom vodom te uporabom NSAR-a. Bol može buditi bolesnike iz sna i to obično u drugom dijelu noći. Perzistentna upala aksijalnih zglobova naposljetku dovodi do značajnог ograničenja u pokratima trupa i vrata, a u manjem broju slučajeva sve do ankiploze kralježaka i potpune nemogućnosti pokreta (Gladman i Chandran 2009).

**Daktilitis**


**Entezitis**

Upala hvatišta tetive mišića za kost tj. entezitis smatra se važnom odlikom PsA i ponekad može biti jedina manifestacija na početku bolesti (Scarpa et al 2008). Na zahvaćenim mjestima javlja se bol, pojačana osjetljivost i oticanje, ali u većini slučajeva simptomi mogu izostati. Bol se pojačava pri pokretima i palpaciji hvatišta. U novijim studijama, provođenjem ultrazvučnih pretraga dokazana je prisutnost upalnih promjena u oko 70% klinički asimptomaskih pacijenata (Iagnocco et al 2011). Mogu biti zahvaćena hvatišta tetiva za petnu kost tj. Ahilova tetiva i plantarna aponeuroza, zatim hvatišta za crijevnu i stidnu kost, tetive patele, te tetivna hvatišta.
paravertebralne i ramene muskulature (Helliwell 2008). Istraživanje koje je uključivalo 47 bolesnika s PsA pokazalo je da je zapravo petna kost mjesto s najvećim brojem zahvaćenih tetrivnih hvatišta (Scarpa et al 2008). U kasnijem tijeku entezitisa upala se može proširiti na periost i uzrokovati erozivne promjene kosti. Vidljivo je vretenasto zadebljanje bolno na pritisak i ograničeno pokretanje pripadajućeg zgloba.

**Tendonitis**

Tendonitis je upala tetiva. Bolest može zahvatiti i ovojnicu tetive na mjestima gdje se tetiva hvata na mišić. Javlja se samostalno kao jedina postojeća manifestacija PsA ili zajedno s upalnim promjena susjednih zglobnih tijela i mekog tkiva u sklopu kliničke slike daktilitisa (Olivieri et al 1997). Najčešća mjesta zahvaćena upalom su Ahilova tetiva, druge tetive u području gležnja, fleksorne tetive šake i ručnog zgloba te tetive mišića extensor carpi ulnaris-a (Gladman et al 2004)...

Bol kod tendonitisa se pogoršava ponavljanjem pokreta, ali može biti prisutna i u mirovanju. U nekim slučajevima mogu se čuti i kreptitacije prilikom pokretanja. Također je moguće blago oticanje na mjestu tetive, te pojava crvenila i topline. Relativno često se javljaju i promjene na hvatištima tetiva tj., entezitis. Kronične upale obično se šire s tetiva na okolne burze i periost i dovode do ovapnjenja tetiva (Burić i Antičević 2004). Upalne promjene fleksornih tetiva prstiju šaka mogu dovesti do pojave škljocajućeg prsta tzv. „trigger finger“, kada tetiva više ne može slobodno prolaziti kroz svoj vezivni prsten. U početnom stadiju fleksija prsta je slobodna, a ekstenzija se izvodi otežano, najčešće uz primjenu vanjske sile pri čemu se čuje škljocaj koji je bolan. Napredovanjem upale i fleksija može postati bolna ili čak i neizvediva, te se u slučaju progresije stanja prst zakoči u položaju fleksije (Gladman i Chandran 2009).

**Izvanzglobni simptomi**

U bolesnika s PsA opisani su simptomi drugih orgnaskih sustava za koje nije sigurno jesu li posljedica komplikacija ili same bolesti. Njihova pojava nije česta, ali mogu dovesti do strukturalnih oštećenja zahvaćenih organa i dodatnih funkcionalnih ograničenja u bolesnika već opterećenih primarnom bolešću.

Strukture oka zahvaćene upalom u bolesnika s PsA su spojnica (konjunktiva) i srednja očna ovojnicu (uvea). Prva studija Lamberta i Wrighta provedena davne
1976. god. o očnim manifestacija u bolesnika s PsA pokazala je da je najčešći oblik konjunktivits (u 20% bolesnika) a slijedi ga uveitis (7% bolesnika). Crvenilo, peckanje, svrbež, suzenje, edem vjeđa i spojnice najizražajniji su znakovi u kliničkoj slici konjunktivitsa. Obično ne dovodi do smetnji funkcije ili gubitka vida (Gladman i Chandran 2009). Ozbiljnije simptome i tijek pokazuje uveitis. Prvi simptomi javljaju se u prosjeku 10 godina nakon dijagnoze PsA. Pedeset posto bolesnika s uveitisom ima prisutne i simptome perifernog artritisa, 12,5% zahvaćenost aksijalnog skeleta, a njih 37,5% i aksijalnih i perifernih zglobova. Simptomi uveitisa najčešće nastupaju podmuklo i istodobno zahvaćaju obaoka. Očituju se boli i crvenilo oka, fotofobija, suzenjem te smanjenjem vidne oštrine. U 31% bolesnika simptomi su kroničnog tijeka, tj. traju više od 6 mjeseci. Pojava komplikacija poput katarakta, glaukoma, stražnjih sinehija i makularnog edema mogu dovesti do poremećaja funkcije oka i konačno do gubitka vida (Paiva et al 2000).

Zahvaćanje mokraćnog sustava manifestira se simptomima upale mokraćne cijevi tj. uretritisa, koji se javlja u oko 13% bolesnika s PsA (Shbeeb et al 2000). Kod oba spola uretritis je praćen žarenjem i pečenjem nakon mokrenja, postojanjem čestog nagona na mokrenje s ponekad oskudnom količinom urina (Gladman i Chandran 2009).


**Opći simptomi**

Kao i u brojnim drugim kroničnim bolestima, i bolesnici s PsA često navode postojanje općih simptoma poput umora, slabosti ili nesanice. Opisuju ih kao prožimajući i sveprisutni osjećaj iscrpljenosti i smanjene sposobnosti za obavljanje fizičkih ili psihičkih zadataka (Husted et al 2009). Ove razlike u razini umora mogu biti
odraz stupnja aktivnosti same bolesti, te ovise i o spolu, dobi, komorbiditetima, načinu liječenja i psihosocijalnom ustroju pojedinca. Njihov međuodnos bit će detaljnije objašnjen u daljnjim poglavljima.

**Kožne promjene**

Psorijaza je kronična upalna kožna bolest koja se razvija na temelju nasljedne sklonosti. Kožne promjene u 75% oboljelih od PsA prethode zglobovnim simptomima (Quiero et al 2013) i to u prosjeku 10 godina, a istodobno se javljaju u 10 do 15% bolesnika. Artritis u 15-20% slučajeva može prethoditi prepoznatljivim psorijatičnim promjenama (Gladman et al 2005). Iako je početak bolesti moguć u svakoj životnoj dobi, dob pojavljivanja psorijaze pokazuje bimodalnu raspodjelu a ranijim razdobljem pojavnosti između 15. i 20. godine, te kasnije između 55. i 60. godine života (Ferrándiz et al 2002). Tijek bolesti može biti vrlo varijabilan, od kroničnog sa stalno prisutnim promjenama, pa sve do akutnog s brzim nastankom i progresijom (Langley et al 2005).

Temeljna je psorijatična promjena oštro ocrtana papula (manje od 1 cm u promjeru) ili plak (više od 1 cm u promjeru) sa srebrnasto-bijeličastim, lako lomljivim suhim ljuskama na površini (Langley et al 2005). Polaganim skidanjem slojeva ljuski uklanja se i posljednji sloj epidermisa, te se vidi sitno točkasto krvarenje. Krvarenje nastaje iz kapilara i ta se pojava zove Auspitzov fenomen (Pašić 2008).


**Promjene na noktima**

Psorijatičnim procesom često su zahvaćeni i nokti. Promjene nalazimo u 46% osoba s psorijazom i 87% osoba s PsA (Gladman i Chandran 2009). U bolesnika s PsA koji imaju upalu DIP zglobova gotovo uvijek nalazimo i psorijatične promjene na noktima (Helliwell 2008). Mogu biti zahvaćeni matica nokta, nokatna ploča ili paronihijalni dio. Promjene u matici nokta očituju se punktiformnim udubinama i brazdama na površini nokta. Nokatna ploča zahvaćena je subungualnim zarištima promjera od nekoliko milimetara, koji na površini nokta uzrokuju žućkaste “uljne” mrlje (Pašić 2008). Sama nokatna ploča postaje zadebljana i žuto obojena, a ispod nje se pojačano sakuplja rožnati materijal zbog čega nokat izgleda hipertrofičan i hiperkeratotičan. Nokat se može čak i odvajati od svoje podloge (oniholiza). Proces obično počinje od slobodnog distalnog ili lateralnog ruba i napreduje prema korijenu nokta (Langley et al 2005). Opisane promjene nisu karakteristične za PsA i psorijazu, već se mogu naći i kod dermatitisara druge etiologije i u osoba starije dobi.
Slikovne dijagnostičke pretrage su važno pomagalo u procjeni stanja bolesnika s PsA. One nadopunjuju kliničke procjene i njihovi nalazi mogu biti u korelaciji s kliničkim značajkama bolesti. Ujedno i olakšavaju dijagnozu te određivanje težine i aktivnosti bolesti. Od radioloških pretraga koriste se klasični rentgen, kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MR). Klasične rentgenske (RTG) snimke čine osnovu radiološkog procjene i praćenja zbog svoje dostupnosti, niže cijene i lakoće interpretacije. Osim njih, koristi se i ultrazvuk, prvenstveno za uvid u stanje enteza i praćenje entezitisa (Gladman i Chandran 2009).

Radiološke promjene su karakteristične u PsA i ovise o stadiju i aktivnosti bolesti. Prve promjene pojavljuju se na kostima šaka i stopala. Vretenasta oteklina mekih tkiva u daktilitisu zahvaća cijeli prst i tvori već spomenute "kobasičaste prste". Na DIP zglobovima prikazuju se erozije cijele zglobne plohe pa se nazivaju površinskim erozijama, a šire se prema zglobnoj čahuri i njezinu hvatištu (Potočki i Dürrigl 2011). Erozije na terminalnim i rubnim krajevima falangi stvaraju neravni, zašiljeni rub dijafize. Mineralizacija subhondralne kosti ipak može biti održana, pri čemu ne dolazi do promjena zglobnog prostora. Proširenja baze distalne falange na mjestu hvatišta tetiva i centralno većim erozijama dovode do stvaranja oblika tanjurića ili kape (cuping). S vremenom, kombinacija ovih promjena na zglobnim plohama u interfalangealnim i metatrzalnim zglobovima uzrokuje proširenje zglobnog prostora i deformacije što daje sliku "ologve u šalici" (pencil in cup) (Jajić 1995). Osim erozija, bitna značajka PsA je koštana proliferacija koja označuje biološku reakciju tkiva na upalom stvorenu destrukciju. Jaljva se na prstima šaka i stopala u obliku periostalne ili intraartikularne reakcije. Kod periostalne proliferacije falange postaju šire, a intraartikularna proliferacija u konačnici vodi ankilozi zgloba s masivnim rubnim apozicijama na entezama (Potočki i Dürrigl 2011).

Radiološki vidljive upalne promjene sakroilijakalnih zglobova pronađene su u 30 do 50% bolesnika, iako u nekim studijama taj broj iznosi i do 70% (Battistone et al 1999). Promjene obično nastaju obostrano, ali u svojem intenzitetu i proširenosti nisu simetrične. Erozije najprije nastaju na ilijačnoj kosti, a napredovanjem upale i na sakralnoj kosti. Njih prati masivna rubna koštana proliferacija koja u završnoj fazi
dovodi do ankioloze koja ipak nije toliko česta i jaka kao kod AS. Također se može razviti i osifikacija okolnih ligamenata (Jajić 1995).

Promjene kod spondilitisa najbolje se mogu vizualizirati na lateralnim snimkama kralježnice. U ranim stadijima bolesti vidljive su male erozije na kutevima tijela kralježaka koje su okružene reaktivnom koštanom proliferacijom. Posljedično tome, kralješci poprimaju četvrstasti oblik. Nastaju masivni marginalni sindesmofiti kao rezultat osifikacije vanjskih snopova fibroznog prstena (Gladman i Chandran 2009). Karakteristična je i pojava parasindesmofita koji sežu kroz cijeli perirahis, tj. od sredine trupa jednog do sredine drugog kralješka. Postupno premošćuju intervertbralne prostore, te naposljetku njihovom fuzijom dolazi do ankioloze koja se radiološki prikazuje kao “bambusov štap”. Paravertebralna osifikacija je pretežno asimetrična i unilateralna. Sve ove promjene moguće je vidjeti i na vratnom dijelu kralježnice, koje osim ankioloze mogu dovesti i do atlanto-aksijalne dislokacije (Jajić 1995).

LABORATORIJSKI NALAZI

Ne postoje specifični i patognomonični laboratorijski nalazi za PsA. Ipak, njihova važnost ne smije biti podcijenjena jer pružaju korisne informacije pri postavljanju dijagnoze, procjeni aktivnosti i prognoze bolesti, te praćenju učinka terapije. Glavnim obilježjem PsA dugo je smatran negativni nalaza reumatoidnog faktora u serumu. Novijim studijama dokazano je njegovo prisustvo u 5-13% bolesnika (Mease i Goffe 2005). Ako je nalaz reumatoidnog faktora pozitivan, obično je nižeg titra. Također, pronađena su i druga protutijela koja su karakteristična za druge bolesti, a čija uloga u PsA još nije razjašnjena. Pozitivna anti-nuklearna protutijela (ANA) otkrivena su u serumu 14% bolesnika s PsA (Johnson et al 2005). Katkad se u serumu uočava i povišeni titer IgG i IgA na streptokokni peptidoglikan-polisaharid (PG-PS) (Rantakokko et al 1997). Upalni parametri, poput sedimentacije eritrocita (SE) i C-reaktivnog proteina (CRP), povišeni su u oko 50% oboljelih, najčešće u aktivnoj fazi bolesti (Cervini et al 2005). Međutim, normalan nalaz CRP-a i SE ne odražava nužno neaktivan tijek bolesti. Usporedbom nalaza starijih(>60g) i mladih(<60g) bolesnika uočena je skoro dvostruko veća razina upalnih parametara kod starijih, što potvrđuje hipotezu da nalaz CRP-s i SE postaje patološki s godinama.

Osim navedenih laboratorijskih pokazatelja, u novije vrijeme sve veća pažnja pridaje se i određivanju antigena HLA sustava iz uzorka krvi, tj. HLA tipizaciji. U genomu bolesnika s PsA pronađeni su i dokazani brojni geni razreda I i II, ali se ipak najčešće provodi određivanje antigena HLA-B27 zbog njegove visoke prevalencije u populaciji oboljelih, koja iznosi od 20 do 50%. Važnost nekih od njih nije samo kao pomoć u postavljanju dijagnoze, već i kao pokazatelja razvoja i tijeka bolesti.

**DIJAGNOZA**

PsA karakterizira skup različitih kliničkih, radioloških i laboratorijskih obilježja koja nisu specifična i patognomonična samo za taj entitet, jer se preklapaju i zajednička su brojim drugim reumatskim bolestima. Stoga, njihova zasebna proučavanja ne smiju biti glavna i jedina metoda dijagnostiranja bolesti, već se u obzir mora uzeti njihova povezanost i cjelovitost. Temelj dijagnoze čini klinički pregled osobe, koji se nadopunjuje radiološkim i laboratorijskim pretragama.

Već se na osnovi anamnestičkih podataka i kliničke slike može se s velikom sigurnošću utvrditi postojanje bolesti. Postojanje istih ili sličnih simptoma u obitelji, prisustvo predisponirajućih čimbenika i podaci o općim simptomima bolesti kao što su umor, nesanica, slabost i sl. pokušavaju sumnju na PsA neovisno tome ima li ili nema ostalih kliničkih znakova (Jajić 1995). Bez obzira na to, detaljan klinički pregled obavezan je u daljnoj evaluaciji pacijenta. Orijentiran je na pregled zgloba, te procjenu izgleda kože i noktiju. Dokaz zglobnih simptoma, tj. postojanje znakova upale, deformiteta, ispada u funkciji, te vidljivih psorijatičnih promjena na koži i noktima te njihovo ciljano otkrivanje na manje dostupnim mjestima (vlasište, pupak, perianalna regija, stopala) pružit će potvrdu bolesti (Gladman i Chandran 2009).
Kod prvog pregleda bolesnika indicirana je i radiološka obrada, prvenstveno šaka, stopala i sakroiliijalnih zglobova, bez obzira na simptome, kako bi se objektivizirala distribucija promjena i odredio tip bolesti. U praćenju bolesnika, snimanje zahvaćenih dijelova skeleta od velike je važnosti u pomoći i procjeni progresije i komplikacija (Anić i Babić-Naglić 2008).

Krvne pretrage nemaju veliku ulogu u postavljanju sigurne dijagnoze PsA, ali nam njihovi rezultati pomažu u isključenju reumatskih stanja sa sličnom kliničkom slikom i daju nam bitne informacije o postojanju komorbiditeta, aktivnosti bolesti i praćenju učinka liječenja.

Raspon i vrsta kliničkih manifestacija PsA, te radioloških i laboratorijskih nalaza pobliže je opisana u prethodnim poglavljima.

Klasifikacijski i dijagnostički kriteriji

U svrhu objedinjavanja navedenih obilježja PsA radi brže, jednostavnije, sigurnije i univerzalne dijagnoze, sastavljeni su brojni kriteriji. Većina od njih je klasifikacijska iako su neki od njih imali i pretenziju da budu dijagnostički, odnosno da budu pomoć pri postavljanju dijagnoze u svakodnevnoj kliničkoj praksi Od onih najstarijih Moll-a i Wright-a, pa Bennett-a, Vasey-a i Espinoz-e, Fournié-a, McGonagle-a, do Gladman-ove, danas se najveća važnost pridaje CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis) kriterijima. Predloženi su 2006.god na temelju rezultata prospektivne studije koja je uključila 600 bolesnika s PsA i 600 bolesnika s ostalim SpA, a provela ju je međunarodna skupina stručnjaka (GRAPPA grupa; Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis grupa) (Gladman i Chandran 2009). Usporedbom s ostalim kriterijima, CASPAR kriterijima je potvrđena dijagnoza u 89,7% slučajeva PsA (Congi i Roussou 2010). Novije studije koje su ispitivale vrijednost kriterija potvrđile su jednostavnost korištenja, te visoku specifičnost (91-99%) i osjetljivost (98%) u dijagnozi (Taylor et al 2006, Tillett et al 2012).
Da bi se zadovoljili CASPAR kriteriji i postavila dijagnoza PsA, osim dokazane upalne bolesti zglobova i/ili kralježnice i/ili enteza, mora se sakupiti još barem 3 boda od znakova navedenih u tablici 3:

Tablica 3. CASPAR kriteriji za dijagnozu PsA

| 1. Psorijatične promjene kože | a) Sadašnje dokazane promjene  |
|                               | b) Pozitivna osobna anamneza   |
|                               | c) Pozitivna obiteljska anamneza|

| 2. Psorijatične promjene noktiju |
| a) Sadašnja dijagnoza daktilitisa |
| b) Pozitivna osobna anamneza |

| 3. Daktilitis |
| a) Sadašnja dijagnoza daktilitisa |
| b) Pozitivna osobna anamneza |

| 4. Negativni nalaz RF  |

| 5. Rentgenom dokazano jukstaartikularno stvaranje nove kosti |

*Svaki od navedenih kriterija boduje s 1 bod, a sadašnja psorijaza s 2 boda.

**MJERE AKTIVNOSTI PSORIJATIČNOG ARTRITISA I PSORIJAZE**

Razni upalni procesi u PsA i psorijazi glavni su pokretači većine kliničkih, radioloških i laboratorijskih promjena. O njima ovisi nastanak i progresija bolesti, pojava komplikacija te odgovor na liječenje. Drugim riječima, aktivnost bolesti zapravo je odraz međudjelovanja upalnih procesa, te stoga koristeći pokazatelje aktivnosti dobivamo uvid u individualnu narav bolesti.

Procjena aktivnosti PsA temelji se na kliničkim nalazima promjena zglobovih i okolozglobnih struktura, te nalazima krvnih pretraga koji se pak određuju posebnim instrumentima i mjerama.

**Periferni artritis**

Dogovorno prihvaćene promjene vidljive na perifernim zglobovima koje označavaju aktivnost bolesti su osjetljivost i bol na dodir te oticanje. Prema najčešće
korištenoj ACR (American College of Rheumatology) mjeri aktivnosti, Promatra se bolna 68 zglobova i oteklina na 66 zglobova. Pritome pregledavamo temporo-mandibulatni, sternoklavikularni, akromioklavikularni, rameni, lakatni i ručni zglobo, karpometakarpalne i metakarpofalangealne (MCP), PIP, te DIP zglobove, zatim zglobo kuka, koljena, gornji i donji nožni zglobo, te konačno metatarsofalangealne zglobove stopala. Jedinu iznimku, odnosno izostavljanje pri procjeni otečenih zglobova čini zglobo kuka (Gladman et al 2004).

**Daktilitis**

Osim zglobova, utvrđuje se prisutnost i vrsta okolozglobnih promjena. Pregledom potvrđujemo ili isključujemo postojanje daktilitisa. U slučaju da postoji, razlikujemo akutni i kronični oblik. Zatim procjenjujemo točan broj zahvaćenih prstiju na nogama i rukama. Uz ove pokazatelje aktivnosti, od pomoći mogu biti i neki od kvantitativnih indeksa kao što je LDI (The Leeds Dactylitis Index). LDI u obzir uzima kvantitativne i kvalitativne mjere daktilitisa. Računanjem omjera opsega upalom zahvaćenog prsta i opsega zdravog kontralateralnog prsta, dobiva se iznos koji se pomnoži s težinom simptoma. Simptomi podrazumijevaju osjećaj boli na pritisak i boduju se od 0-3, pri čemu 0 označava odsutnost boli, a 1 do 3 sve veću razinu boli. Zatim se zbroje svi umnošci zahvaćenih prstiju kako bi se dobio konačan rezultat (Mease 2011).

**Entezitis**

Upalne promjena na entezama značajka su PsA, ali i brojnih drugih artritisa unutar skupine seronegativnih spondilartritisa. Posljedično tome, razvijeni su brojni instrumenti i mjere koje, bilježeći broj zahvaćenih enteza, procjenjuju aktivnost prvenstveno AS, dok su mjere specifične za PsA još uvijek u procesu istraživanja. Neki od poznatijih koji se mogu primijeniti i u PsA su MEI (The Mander enthesis index), MASES (The Maastricht Ankylosing Spondylitis Entheses Score) i SPARCC (The Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) mjere (Wong et al 2012). MEI je izgubio značaj u kliničkoj praksi zbog velikog broja hvatišnih mjesta koje treba
pregledati (66), odnosno vremena koje taj proces oduzima. Njega je uglavnom zamijenio MASES, koji obuhvaća 13 mjesta na kojima kliničkim pregledom određujemo postojanje entezitisa; bilateralni prvi i sedmi kostohondralni zglobo, prednji i stražnji gornji iliijačni trn, iliijačni greben, trnasti nastavak petog lumbalnog kralješka, te proksimalno hvatište Ahilove tetive. Svako zahvaćeno mjesto zatim se još dodatno boduje ovisno o tome postoji li bol na pritisak (1) ili ne (0). U SPARCC mjeru uključeno je pak 16 drukčijih potencijalnih mjesta entezitisa: veliki trohanteri, hvatišta tetive kvadricepsa za patelu, hvatišta patelarnog ligamenta na patelu i tibialnu hrpavost, hvatišta planarne aponeuroze i Ahilove tetive, medijski i lateralni epikondili, te hvatište mišića supraspinatusa. Nakon što se potvrdi pregledom entezitis, također se ispituje bolnost istim načinom kao i kod MASES mjere. LEI (Leeds Enthesitis Index) je osmišljen posebno za PsA. Način procjene entezitisa je isti kao i kod prethodnih mjera, jedino je broj mjesta smanjen na 6 specifičnih za PsA. To su hvatišta Ahilove tetive, medijski femoralni kondili i lateralni epikondili humera (Mease 2011).

**Laboratorijski nalazi – upalni parametri**

Pedeset posto bolesnika, kojima je prethodnim mjerama već dokazana aktivačna bolest, ima normalne vrijednosti u krvi, te se stoga CRP i SE ne mogu smatrati pouzdanim pokazateljima aktivnosti bolesti. U nekim studijama pronađena je povezanost povišenih vrijednosti SE s progresijom i ranijim mortalitetom (Gladman et al 1998).

**Psorijaza kože i noktiju**

Sustavna i cjelokupna procjena aktivnosti i težine PsA neizvediva je bez utvrđivanja aktivnosti psorijaze kod onih bolesnika s PsA u kojih je već prethodno dijagnosticirana. Razvijene su brojne metode i mjere koje to omogućuju, a neke od njih su sljedeće; Body Surface Area (BSA), Psoriasis Weighted Extent and Severity Index (PWESI), Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Physician’s Global Assessment (PGA), Lattice System Physician’s Global Assessment (LS-PGA), Self-
Administered PASI (SAPASI), te Salford Psoriasis Index (SPI). Ipak, danas najčešće koristišena mjera u svakodnevnoj kličkoj praksi je PASI mjera. PASI je neopsežnije i najtemeljitije istraživana i testirana mjera, te je pokazana kao pouzdana, precizna i lako provodljiva (Langley et Ellis 2004). Prilikom procjene, u izračun se uzima postotak površine kože zahvaćene psorijatičkim promjenama (Area) i stupanj njihove težine (Severity). Vrednuje se stupanj crvenila, debljina psorijatičnog plaka i ljuskanja na skali od 0 do 4, pri čemu 0 označava odsutnost promjene, 1 blagi, 2 umjereni, 3 teži, a 4 najteži oblik. Ove vrijednosti određuju se posebno za određene dijelove kože tijela; glavu, trup, ruke i noge, te se na kraju zbrajaju. Ti pojedinačni rezultati množe se s postotkom zahvaćenosti kože pripadajućeg dijela tijela, koji se boduje od 0 do 6 (0=0%; 1=<10%; 2=10–<30%; 3=30–<50%; 4=50–<70%; 5=70–<90%; 6=90–100%), te još i s iznosom od 0.1 za podrucje glave, 0.2 za ruke, 0.3 za trup i 0.4 za noge(Feldman et Krueger 2005). Na kraju, dobiveni iznosi se zbrajaju kako bi se dobio konačni rezultat. Minimalna vrijednost PASI-a je 0 i označava stanje bez bolesti, a maksimalna 72, pri čemu valja napomenuti da već PASI vrijednost iznad 10 obilježava tešku psorijazu (Šitum et Kaštelan 2011).

Psorijatične promjene na noktima mogu biti odraz aktivnosti PsA. U kliničkoj procjeni danas se najčešće primjenjuje The Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) koji se u dijelu literature navodi i kao Psoriasis Nail Severity Score (PNSS). Kod te metode nokat je topografski podijeljen u 4 kvadranta, te se vrednuje s 1 bodom ukoliko postoje promjena na nokatnoj ploči i dodatno još 1 bodom ako su prisutne i na nokatnoj matici, sukladno kvadrantu na kojem se nalaze. Tako se može postići maksimalno 8 bodova po noktu, tj. 160 bodova uzimajući u obzir nokte na gornjim i donjim udovima (Mease 2011).

FIZIČKA SPOSOBNOST I KVALITETA ŽIVOTA

Bolesnici s teškim i kroničnim bolestima suočavaju se s emocionalnom i fizičkom boli, poremećajem u funkcioniranju u svakodnevnim životnim aktivnostima, neizvjesnim trajanjem patnje, sumnjama u ishod liječenja, a često i s primjenom agresivnih dijagnostičkih i terapijskih metoda. Za razliku od većine drugih bolesti, psorijaza je vidljiva, jer u težim slučajevima prekriva velike površine kože, a koža je

**Fizička sposobnost**

PsA je dugo vremena smatran relativno benignom artropatijom. Novijim istraživanjima pokazalo se da je ipak riječ o ozbiljnijoj bolesti, te da u nemalog broja bolesnika s vremenom dolazi do oštećenja zglobova i deformiteta koji progrediraju i dovode do značajnog funkcionalan ograničenja (Gladman 1994). Za procjenu fizičke sposobnosti bolesnika razvijeni su brojni mjerni instrumenti, od kojih je danas najviše korišten Upitnik procjene zdravlja (Health assessment questionare – HAQ). Lako je prvotno bio namijenjen bolesnicima s reumatoidnim artritisom, pokazao se vrlo korisnim i u procjeni bolesnika sa PsA. Upitnik se sastoji od 20 pitanja koja pokrivaju 8 područja u obavljanju svakodnevnih aktivnosti; oblačenje (2 pitanja), ustajanje (2 pitanja), hranjenje (2 pitanja), hodanje (2 pitanja), higijena (3 pitanja), posezanje za predmetima (2 pitanja), hvat (3 pitanja). Pacijenti pritom ocjenjuju stupanj težine izvođenja dotičnih aktivnosti tijekom zadnjih tjedana dana na skali od 0 do 3 (0 = normalno obavljanje akivnosti, 3 = potpuna nemogućnost) (Mease 2011). U upitniku se dodatno može ispiti prisutnost i stupanj boli uz pomoć vizualne analogne skale (VAS). VAS je linija duljine 10 cm s vrijednostima od 0 do 1, gdje 0 predstavlja stanje bez boli, a 10 stanje najveće moguće boli. Pacijenti označuju na liniji jačinu boli koju osjećaju unatrag tjedan dana, te na temelju toga liječnik ocjenjuje stupanj boli. Istraživanjima je potvrđeno da bolesnici s PsA imaju znatno više vrijednosti dobivene upitnikom u odnosu na opću populaciju, ali ipak ne toliko visoke kao u bolesnika s reumatoidnim artritisom, te da postojo povezanost te vrijednosti s povišenim vrijednostima aktivnosti bolesti i stupnjem oštećenja (Husted et al 2001).
Kvaliteta života

Kvaliteta života je vrsta općeg stajališta prema vlastitom životu, a odnosi se na stupanj zadovoljstva u vlastitom životu. Kvaliteta života procjenjuje se kroz različite aspekte života, a istraživanja su pokazala da su nam najvažniji zdravlje, emocionalno blagostanje, materijalno blagostanje, međuljudski odnosi i posao (Šitum et Kaštelan 2011). Procjena kvalitete života bolesnika od iznimne je važnosti, te se sve češće uključuje u procjenu zdravstvenog statusa i služi kao pomoćni čimbenik pri odlučivanju o odgovarajućoj terapiji. Pritome se kliničkoj praksi najčešće upotrebljava generički upitnik, SF-36 (the Medical Outcome Survey Short Form 36). Sadrži 36 pitanja iz područja fizičkog i psihičkog funkcioniranja zadnjih tjedan dana podijeljenih na 8 kategorija. Svaka kategorija se boduje na skali od 0 do 100, pri čemu viši iznosi označavaju bolju kvalitetu života (Mease 2011). Pacijentima s PsA rezultati su znatno niži nego u općoj populaciji, dok su kod zdravih pojedinaca oni iznad 80 u pojedinim kategorijama. SF-36 upitnik je koristan i specifičan jer se može primijeniti i za procjenu kvalitete života kod drugih kroničnih bolesti, te nam tako omogućuje njihovu međusobnu usporedbu (Gladman i Chandran 2009).

LIJEČENJE

Liječenje PsA sastoji se od istovremenog zbrinjavanja i kožne i zglobove bolesti, pri čemu skrb o bolesniku tijekom procesa liječenja provodi multidisciplinarni tim koji se sastoji od reumatologa, fizijatra, dermatologa, medicinskih sestara, fizioterapeuta, radnog terapeuta, dijetetičara i brojnih drugih (Gladman i Chandran 2009). Terapijski pristup mora biti sveobuhvatan i prilagođen individuálnim zahtjevima bolesnika. Pri odabiru liječenja treba prvenstveno uzeti u obzir aktivnost bolesti odnosno zastupljenost upalne komponente u pojedinog bolesnika, zahvaćenost određenih struktura (enteze, periferni zglobovi, kralješnica, prisutnost izvanzglobnih manifestacija) te voditi računa o općem stanju bolesnika, njegovoj dobi, spolu, komorbiditetima, te terapiji koju uzima (Grazio i Doko 2012).
**Farmakološko liječenje**

Kod bolesnika s nižom razinom boli preporučuje se primjena NSAR, analgetika i niskih doza kortikosteroida. Od lijekova najviše se koriste NSAR koji su dokazano učinkoviti u kupiranju boli, dok je učinak na smanjenje upalnog procesa dugoročno upitan (Escalas et al 2010). Njihov izbor ovisi o bolesnikovu individualnom odgovoru i iskustvu, te procjeni potencijalnih nuspojava. Kod izraženih bolova tijekom cijelog dana, potrebna je puna doza s podjednakom koncentracijom lijeka tijekom 24 sata. Ako su bolovi najizraženiji noću i ujutro, indicirana je primjena lijekova s dugim poluživotom i jednokratnim dnevnim doziranjem, a najbolje ga je uzeti uvečer prije spavanja (Anić i Babić-Naglić 2008). Nedavna istraživanja ukazala su na povećani rizik ravojta infarkta miokarda i moždanog udara pri dugotrajnoj primjeni novijih selektivnih COX-2 inhibitora, te na mogućnost pogoršanja kožnih simptoma, iako bi se isto moglo protegnuti i na neselektivne NSAR (Bolten 2006). Kortikosteroidi se najčešće upotrebljavaju za brzo smanjenje simptoma u slučajevima kada je zahvaćen jedan ili manji broj zglobova. U takvim situacijama, kontrola boli i otečenosti postiže se primjenom intra-artikularnih injekcija. Oralna primjena steroida namijenjena je u slučajevima poliartritisa i nakon nauspjeha terapije s NSAR, te se mora ograničiti na kratki period užimanja, jer dugotrajna primjena može dovesti do pojave već poznatih nuspojava, dok kod prekida nakon dugotrajnije promjene nerijetko dolazi do pogoršanja kožne bolesti (Ritchlin et al 2009). Osim navedenih, koriste se i lijekovi koji mijenjaju, odnosno usporavaju tijek bolesti (DMARDs). Neki od njih koji su danas najčešće u upotrebi su metotreksat, sulfasalazin i leflunomid. U rjeđim slučajevima se koriste i sintetski antimalarici i ciklosporin A Ti lijekovi djeluju povoljno na zglobne simptome, a većina njih i na kožnu bolest. Ipak, izostaju studije čiji rezultati dokazuju utjecaj na smanjenje progresije radioloških promjena, zahvaćanje aksijalnog skeletal, entezitisa i daktilisa (Nash i Clegg 2005).

**Biološka terapija**

Biološkom terapijom nazivamo skupinu lijekova koja je razvijena na temelju razumijevanja patofiziološkog mehanizma bolesti, a najpoznatija grupa takvih lijekova su oni koji se temelje na blokiranju čimbenika nekroze tumora – alfa (engl. tumor necrosis factor – α; TNFα). U Hrvatskoj postoje četiri takva lijeka, od čega su tri
monoklonska protutijela, infliksimab, adalimumab, golimumab, dok je četvrti antagonist receptora, etanercept (Grazio i Doko 2012). Rezultati istraživanja su pokazali znatno poboljšanje kožnih i zglobnih tegoba, te usporenje radiološke progresije u bolesnika liječenih ovom skupinom lijekova (Antoni et al 2008, Van den Bosch et al 2010).

**Fizikalna terapija**

Cilj fizikalne terapije je održavanje ukupne funkcionalne sposobnosti bolesnika, pokretljivosti zglobova i kralježnice, te sprečavanje propadanja mišićne mase zbog neaktivnosti i bolesti. Pri tome treba voditi računa o razini aktivnosti bolesti, te ukoliko je bolest u aktivnoj fazi, odgoditi sve oblike fizikalne terapije dok se upalni procesi ne smire primjenom medikamentne terapije. Za održavanje i poboljšanje pokreta u zglobu pomažu vježbe opsega pokreta, a oblici aktivnih vježbi (potpomognute, nepotpomognute, vježbe s otporom) u mišićnoj funkciji. Primjenom toplih ili hladnih obloga, te ultrazvuka postiže se smanjenje boli, upale i mišićnog spazma (Gladman i Chandran 2009). Osim toga, i razni oblici elektroterapije poput transkutane električne nervne stimulacije (TENS) ili interferentnih struja dovode do smanjenja zglobnih simptoma (Walker et al 2006). Dokazan je i djelotvoran učinak balneoterapije na smanjenje ukočenosti i boli (Sukenik et al 2001).
MEĐUODNOS AKTIVNOSTI BOLESTI I KOŽNIH PROMJENA U NASTANKU I TIJEKU PSORIJATIČNOG ARTRITISA

Povezanost PsA i psorijaze istraživana je i dokazana u brojnim studijama, ali sama narav i mehanizam njihova uzajamna utjecaja još uvijek je nerazjašnjen. Već je ranije navedeno da u većine bolesnika psorijaze prethodi artritisu, te da je prevalencija artritisa među oboljelima od psorijaze različita, ovisno o broju, spolu, rasnoj pripadnosti i zemljopisnom porijeklu ispitanika, te vremenu trajanja istraživanja i dijagnostičkim kriterijima. Osim toga, u starijim studijama ukazano je na povezanost težine psorijatičnih promjena i pojavnost PsA. H. Little i suradnici su među prvima otkrili da se artritis češće javlja u bolesnika s težim oblikom psorijaze, te da bolesnici u kojih se pojavi artritis imaju kasnije opsežnije kožne promjene nego oni bez artritisa (Little et al 1975). Novije studije provedene u Njemačkoj, Kini i Španjolskoj došle su do sličnih rezultata (Reich et al 2009, Yang et al 2011, Busquets-Perez et al 2012). Ipak, sve je veći broj drugih studija čiji podaci opovrgavaju ovakve rezultate i upućuju na zaključak da ne postoji izravna povezanost između težine, tj. aktivnosti PsA i težine psorijatičnih promjena (Elkayam et al 2000, Grazio et al 2009, Kumar et al 2014). Na temelju tako vrlo različitih i suprotnih podataka, teško je zaključiti o stvarnom međuodnosu PsA i psorijaze, te je stoga potrebno razjasniti pozadinu navedenih istraživanja i mjere aktivnosti bolesti koje su pritom korištene, te njihov utjecaj na težinu kožnih promjena tijekom nastanka i tijeka PsA.

Nastanak PsA i psorijaze

Većina istraživanja PsA i psorijaze, provedena zadnjih 15 godina, usmjerenija je na proučavanje prevalencije i kliničkih manifestacija kod bolesnika s već postojećom kožnom bolesti tijekom koje su se kasnije razvili i zglobni simptomi. Budući da glavninu svih oboljelih od PsA ima upravo takav tijek bolesti, razumljiv je nedostatak istraživanja koja su se bazirala na bolesnicima s ranijim početkom artritisa od kožnih promjena ili istodobnim početkom obje bolesti. Na temelju rezultata tih istraživanja otkriveni su rizični čimbenici razvoja PsA kod bolesnika s psorijazom. Veliko longitudinalno retrospektivno kohortno istraživanje skupine američkih autora
dokazalo je značajnu statističku povezanost određenih psorijatičnih promjena s povećanim rizikom kasnijeg nastanka PsA (Wilson et al 2009). Istraživanja showdata se od 1593 bolesnika s otripe dijagnosticiranom psorijazom, čiji su se podaci iz raspoložive medicinske dokumetacije o tijeku bolesti analizirali u razdoblju od 1970.god do 1999.god. PsA je dokazan u 20,6% ispitanika. Rizičnima su se pokazale promjene na vlasisti (RR=3,89, 95% CI 2,18-6,94), na noktima (RR=2,93 95% CI 1,68-5,12), te u interglutealnom i perianalnom području (RR=2,35, 95% CI 1,32-4,19). Broj i površina promjena također je ukazivala na povećani rizik (RR=2.24 95% CI 1.23–4.08). Vrijeme pojave PsA naspram početka psorijaze nije se pokazalo značajnim, tj. vjerojatnost pojave artritisa nije ovisila o duljini trajanja psorijaze. Isti rizični čimbenici otkriveni su tijekom istraživanja prevalencije PsA koje su proveli Jajić i el Assadi. Obuhvaćeno je 72 bolesnika s psorijazom, pri čemu je 15,3% imalo artritis. Najgova češća pojava (37,5%) zabilježena je u bolesnika s psorijatičnim promjenama u ingvinalnom i perianalnom području te na noktima (Jajić et el Assadi 2003). Slično istraživanje Gelfanda i suradnika provedeno među općom populacijom u SAD-u također je dovelo do istih zaključaka. Prevalencija artritisa među bolesnicima s psorijazom je bila 11% naspram 0,25% u sveukupnoj populaciji. Bolesnici su izabrani nasumičnim odabirom iz populacije od 27220 ljudi koji su intervjuirani telefonskim putem o simptomima i dijagnozi psorijaze i PsA. Prevalencija PsA razlikovala se ovisno o težini psorijaze, pri čemu su bolesnici s težim oblikom psorijaze i višom PASI mjerom prije i češće oboljevali od skupine s blažim psorijatičnim promjenama (Gelfand et al 2005). Neka od straživanja na području europskih zemalja, osim što podupiru ideju o utjecaju težine psorijaze na povećanu pojavu PsA, donose i podatke o težini kožnih promjena nakon postavljanja dijagnoze artritisa. Reich i suradnici proveli su opsežno presječno istraživanje na uzorku od 1511 oboljelih od psorijaze s ciljem utvrđivanja prevalencije, aktivnosti i kliničkih manifestacija PsA (Reich et al 2009). Kao mjera aktivnosti artritisa uzet je broj otečenih i bolnih zglobova, zahvaćenost DIP zglobova, daktilitis, poliartritis, asimetrični oligoartritis i mutilirajući artritis, a težina psorijaze je procijenjena na temelju PASI mjere. Među 20,6% bolesnika s PsA dobivenih na temelju Moll-ovih i Wright-ovih kliničkih kriterija, 95% ih je imalo aktivni oblik bolesti na temelju navedenih parametara. Od tog postotka, 53% je imalo 5 ili više zahvaćenih zglobova, 41% periferni artritis 58,7% poliartritis, 31,6% oligoarthritis, 4,9% mutilirajući artritis,
23,7% daktilitis. PASI kod bolesnika bez artritisa iznosio je 11,5, a kod onih s artritisom 14,3. Iako je težina psorijatičnih promjena bila viša kod PsA, istraživanjem se nije uspjela dokazati povezanost više vrijednosti PASI i broja zahvaćenih zglobova. Drugo presječno istraživanje kineskih liječnika dosljedno je prethodnim studijama. Obuhvatilo je 1928 bolesnika s psorijazom, koje su pregledali dermatolozi i na temelju CASPAR kriterija dijagnosticirali PsA, dok su zglobni simptomi procjenjeni su pomoću upitnika. Prevalencija PsA je iznosila 5,8%, oligoartritis je dokazan u 48.2% ispitanika, spondilitis u 26.8%, polyarthritis u 19.6% i artritis DIP zglobova u njih 5.4%. Entezitis je bio prisutan u 26.8%, a daktilitis u 13.4% ispitanika. Uspoređujući bolesnike artritisom s onima bez njega, utvrđena je viša vrijednost PASI mjere (9,7 naspram 6,0), češća pojava promjena na noktima (46.4% naspram 21.0%) i na vlasištu (90.2% naspram 76.4%) (Yang et al 2011). Proučavajući međuodnos PsA i težine psorijaze, skupina španjolskih liječnika također je pronašla visoku učestalost težeg oblika psorijaze kod 166 bolesnika s PsA iz bolničke populacije, prvenstveno kod onih s promjenama na noktima i zahvaćenosću aksijalnog skeleta. Međutim, nije pronađena značajna statistička povezanost težine psorijaze i dobi nastanka psorijaze ili artritisa, laboratorijskih nalaza, zahvaćenosti DIP zglobova, te mjera aktivnosti artritisa (Busquets-Pérez et al 2012).

**Tijek PsA i psorijaza**

Tijek PsA obilježen je fazama aktivne bolesti i fazama remisije. Na aktivni oblik bolesti upućuje ponovna pojava ili pogoršanje već postojećih zglobnih i/ili okolozglobnih simptoma, te laboratorijskih nalaza. Načini njihova mjerenja navedeni su i objašnjeni u prethodnim poglavljima. Odnos tih pokazatelja aktivnosti bolesti i kožnih promjena postao je cilj proučavanja brojnih znanstvenika zadnja dva desetljeća. Istraživanjem Elkayama i suradnika koje je uključivalo 70 bolesnika s PsA praćenih godinu dana, prikupljeni su podaci o dobi, spolu, nastupu i duljini trajanja bolesti, te kožnim i zglobnim manifestacijama (Elkayam et al 2000). Reumatološka procjena sastojala se od ispitivanja trajanja jutarnje ukočenosti, broja otećenih, bolnih i deformiranih zglobova, zahvaćenosti DIP zglobova, prisutnosti daktilitisa, tendonitisa Ahilove tetive, te zahvaćenosti lumbalne i cervikalne kralježnice.
Proširenost i težina kožnih promjena procjenjena je prema PASI mjeri. Dobiveni PASI iznosio je između 7,8 i 9,6, a najčešće zahvaćeno područje je bilo vlasište (89%), zatim trup (66%), te gornji (73%) i donji udovi (64%). Na temelju rezultata istraživanja, zaključeno je da ne postoji značajna povezanost između PASI i broja otečenih, bolnih i deformiranih zglobova, te zahvaćenosti lumbalne i cervikalne kralježnice u bolesnika u kojih se PsA javio nakon psorijaze. Iznimka su bili bolesnici s istodobnim nastupom obje bolesti unutar razdoblja od 1 godine, u kojih je nađena pozitivna povezanost. Nedavno je u Indiji provedeno istraživanje među bolesnicima s psorijazom s ciljem otkrivanja njihovih kliničkih karakteristika (Kumar et al 2014). Od njih 1149, 100 (8,7%) ih je imalo i artritis prema CASPAR kriterijima. Znakovi entezitisa pronađeni su u 67%, a daktilitisa u 26% bolesnika. Prosječni broj otečenih zglobova je bio 3,63, a bolnih 7,76 od svih pregledanih zglobova. Srednja ukupna vrijednost PASI je iznosila 3,6, pri čemu je 42% bolesnika imalo PASI<3, 47% PASI 3-10, a samo 11% PASI>10. Najviše bolesnika imalo je kožne promjene na trupu i udovima (70%), a polovica njih na vlasištu (52%). Srednja izmjerena razina SE bila je povišena kod 88% bolesnika i iznosila je 34.86, dok je 62% imalo vrijednosti CRP-a blago više od 6mg/dL. Sukladno dobivenim podacima, autori su potvrdili nepostojanje veze broja upalom zahvaćenih zglobova i težine psorijaze. Drukčije istraživanje McHugha i suradnika koje je pratilo 87 oboljelih od PsA iz bolničke populacije kroz razdoblje od 65 mjeseci, došlo je do važnih rezultata (McHugh et al 2003). Strukturirano je kao longitudinalno kohortno istraživanje i prvenstveno je proučavalo tijek i progresiju perifernog oblika artritisa. Bolesnici su podijeljeni na subgrupe ovisno o kliničkim značajkama artritisna na grupu s oligoartritisom, artritisom DIP zglobova, poliartritisom, mutilirajućim artritisom i spondilitisom. Dokazano je značajno povećanje broja zahvaćenih zglobova, od 6 na početku, do 11 na kraju praćenja. Osim toga, pronađeno je da se tip psorijaze nije mijenjao tijekom praćenja, te da težina psorijaze mjerenih PASI mjerom nije ovisila o subgrupi u koju su bolesnici svrstani i progresiji njihovih zglobnih simptoma. Za razliku od tog istraživanja, američki liječnici posvetili su se istraživanju pojedinačno zglobnih simptoma i promjena na koži i noktima čiju su aktivnost procjenjivali prema odgovarajućim mjerama (Wittkowski et al 2011). Uzorak od 55 ispitanika činili su bolesnici s PsA iz četiri velika medicinska instituta. Mjere procjene aktivnosti zglobova su bile Joint Assessment (JA) kod koje je rezultat dobiven na temelju broja prstiju s upalnim
promjenama zglobova (0=bez promjena, 1=upalne promjene), Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation Questionnaire (PASE) koju je ispunjavao bolesnik a sastojala se je od 7 pitanja o simptomima i 8 pitanja o funkciji zglobova, te Psoriatic Arthritis Assessment (PsAA) mjera koja je uključivala pitanja o osobnoj i obiteljskoj anamnezi uz klinički pregled zglobova s utvrđivanjem promjena u pogledu boli i ograničenja pokreta pri pasivnim pokretima, oticanja, crvenila, topline, daktilisa, entezitisa i mutilirajućeg oblika. Kožne promjene su ocjenjene s pomoću PASI i PWESI mjera. Rezultati korištenih pojedinačnih mjera na kraju su međusobno uspoređeni, te su pokazali vrlo malu i/ili gotovo nikakvu povezanost. Skupina hrvatskih autora također je provedla istraživanje odnosa dvije bolesti i dobila slične rezultate (Grazio et al 2009). Bilo je obuhvaćeno 66 bolesnika s PsA. Broj otečenih i bolnih zglobova, trajanje jutarnje ukočenosti, prisutnost i broj prstiju s daktilitisom, zatim prisutnost i težina entezitisa, te SE uzeti su kao pokazatelji aktivnosti PsA. Od 68 zglobova pregledanih na bol, u prosjeku 20 ih je bilo bolno, od njih 66 ispitanih radi otečenosti, oko 9 otečeno. Jutarnja ukočenost je trajala oko 45 minuta, dok je brzina sedimentacije eritrocita iznosila prosječno 23,63 mm/1h. Daktilitis je bio prisutan u 54,1% ispitanika, a znakove entezitisa imalo je njih 76,3%. Ukupni PASI je bio 11,94. Dakle, u ovom presječnom istraživanju nije pronađena povezanost težine kožnih promjena i upotrebljenih mjera aktivnosti PsA, osim u slučaju entezitisa gdje PASI ovisi o iznosu MASES mjere. Povezanost entezitisa i upalnih reaktanata s kožnim promjenama ispitivana je i u jednom drugom istraživanju koje je obuhvatilo 39 bolesnika s PsA i 35 zdravih osoba s istim dobnim i spolnim karakteristikama (Ahmed et al 2013). Klinička i laboratorijska procjena aktivnosti bolesti učinjena je korištenjem LEI mjere, CRP-a, SE i PASI mjere. Skupina s PsA imala je bitno drukčije rezultate nego zdravi ispitanici. Njihov ukupni PASI je iznosio 20,8, LEI 5,8, CRP 16,7 mg/L, SE 40,3 mm/h, dok je kod zdravih PASI i LEI bio 0, a CRP i SE 3,6 mg/L, tj. 6mm/h. Uspoređivanjem rezultata ovih dviju skupina, primjećena je pozitivna povezanost LEI mjere, tj. entezitisa, te razine CRP-a i SE s PASI mjerom.

Zaključak

Na temelju rezultata dobivenih u navedenim istraživanjima o prevalenciji PsA među bolesnicima s psorijazom, zaključuje se da je prevalencija viša nego u općoj populaciji, te da postoji značajna statistička povezanost određenih kožnih psorijatičnih promjena (vlasište, nokti, interglutealno i perianalno područje) s povećanim rizikom kasnijeg nastanka PsA. Osim toga, veći broj i površina tih promjena također se pokazala kao prediktor pojave PsA. Mogući utjecaj na takve rezultate, koji nije uzet u obzir, može biti veća pažnja i svijest dermatologa o mogućnosti kasnije pojave artritisa kod onih bolesnika čiji se tijek bolesti redovito prati. Ako to nije slučaj, te se bolesnici ne kontroliraju redovito ili nisu uopće svjesni
postojanja svoje bolesti, veći je izgled da će se javiti liječniku tek kada psorijaza poprimi vidljiviji teži oblik, a tada će se već razviti i artritis, bilo simptomatski ili asimptomatski. Veći broj trenutno razvijenih kriterija za dijagnozu PsA omogućio je lakše i brže prepoznavanje zglobnih simptoma što također može biti jedan od aspekata veće prevalencije. Većina istraživanja često zanemaruje i ne pridaje veliku važnost i drugim čimbenicima koji mogu utjecati na češću pojavu PsA kod težeg oblika psorijaze, poput genetske predispozicije, zemljopisnog porijekla te imunološkog sustava pojednica.

Proučavanjem podataka istraživanja o međuodnosu kožnih promjena i PsA pokazano je da ne postoji njihova značajna povezanost. Iznimka su jedino bili bolesnici s istodobnim nastupom obje bolesti unutar razdoblja od 1 godine u kojih je nađena pozitivna povezanost. Ipak, neke studije upućuju na vezu prisustva entezitisa, CRP-a i SE i težih oblika psorijatičnih promjena. Pritom treba uzeti u obzir da ovi parametri nisu pouzdan pokazatelj aktivnosti bolesti, te ih stoga ne možemo sa sigurnošću koristiti u procjeni kožnih promjena. Važno je napomenuti da veliku ulogu pri procjeni međuodnosa ovih dvaju bolesti igra i osoba koja daje samu procjenu i dijagnozu. Naime, liječnici će stručnije i objektivnije pri kliničkom pregledu zamjetiti upalne promjene na zglobovima i/ili koži, dok će bolesnici prvenstveno biti usmjereni na vidljive kožne simptome kao glavne ograničavajuće čimbenike, a zglobni, ako i postoje, biti će zanemarjeni tijekom davanja anamnestičkih podataka. Osim ovih čimbenika koji mogu utjecati na ovakve dobivene rezultate, u istraživanjima bi se trebala također navoditi i podatci o trenutnoj terapiji koju osoba prima, jer se korištenjem medikamentnog ili drugih oblika liječenja može bitno smanjiti težina kožnih promjena i dobiti lažan negativan opis toga kožnih promjena s mjerama aktivnosti PsA. Još jedan nedostatak je i velik broj različitih kriterija i mjera aktivnosti PsA od kojih su neke usmjerene samo na određeni aspekt bolesti, pri čemu, zbog manjka objektivnosti i sveobuhvatnosti, mogu dovesti dovesti do krivih zaključaka.

Iako sadrže pojedine nedostatke, ova istraživanja su među prvima pokušala odrediti i razjasniti međuodnos psorijaze i PsA. Njihovi se rezultati stoga nikako ne smiju zanemariti, već mogu poslužiti kao putokaz i pomoć svim ostalim liječnicima i znanstvenicima, koji će daljinim naporima prevladati ove nedostatke pri istraživanju i dokazivanju ovih rezultata.
ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Simeonu Graziu na suradnji i ukazanom povjerenju, na slobodnom vremenu koje je posvetio ovom diplomskom radu, te na svim korisnim savjetima i konstruktivnim kritikama koje su mi uvelike olakšali i pomogli pri pisanju ovog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima Jadranki i Draženu, bratu Marku, dečku Zdravku i ostalim članovima obitelji koji su sve ove godine bili uz mene i uvijek mi pružali podršku, te mi tako olakšali cijelokupno školovanje.

I naposljetku veliko hvala svim mojim prijateljima koji su mi bili i ostali velika podrška, te su mi zabavnim trenucima i smijehom uvelike olakšali nerijetko mukotrpne trenutke studija.
LITERATURA:


Draper R (2012) Psoriatic arthritis. Patient.co.uk


Jajić I, Kaštelan A, Brkljačić Lj, Kerhin-Brkljačić V, Čečuk Lj (1975) Antigeni histokompatibilnosti u ankilozantnom spondilitisu i psorijatičnom artritisu. Reumatizam 22; 43


ŽIVOTOPIS