

ENTEZITIS I DAKTILITIS – OBILJEŽJA U PSORIJATIČNOM ARTRITISU

ENTHESITIS AND DACTYLITIS – MANIFESTATIONS OF PSORIATIC ARTHRITIS

Jadranka Morović-Vergles, Ana Gudelj Gračanin

Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Adresa autora za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles, dr. med.

Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Klinička bolnica Dubrava

Av. G. Šuška 6

10000 Zagreb

e-mail: jmorovic@kdb.hr

Primljeno/Received: 5. 7. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 3. 9. 2017.

SAŽETAK

Entezitis i daktilitis važna su obilježja psorijatičnog artritisa (PsA) i negativno utječu na funkciju i kvalitetu života bolesnika sa PsA. Jaki biomehanički stres i citokini (interleukin 23/Th17-put) uključeni su u patogenezu entezitisa i daktilitisa. Entezitis je rana lezija u PsA i može prethoditi sinovitisu. Dijagnoza entezitisa i daktilitisa zasniva se na kliničkom pregledu. Pri detekciji entezitisa senzitivniji od kliničkog pregleda jest pregled dijagnostičkim ultrazvukom uz uporabu Power Dopplera. Lijekovi usmjereni na TNF, IL-12/23, IL-17, IL-17R i PDE4 pokazuju učinkovitost pri liječenju entezitisa i daktilitisa u bolesnika sa PsA.

KLJUČNE RIJEČI: Psorijatični artritis – dijagnostički prikaz, patofiziologija, patologija; Entezopatija – dijagnostički prikaz, patofiziologija; Cytokines – metabolism; Zglobovi prstiju šake – patologija; Prsti stopala – patologija; Ultrasonografija doplerom

ABSTRACT

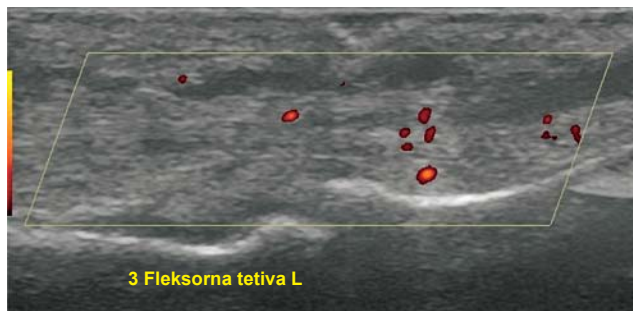
Enthesitis and dactylitis are important manifestations of psoriatic arthritis (PsA) and have a negative impact on function and quality of life of PsA patients. High biomechanical stress and cytokines (interleukin-23/Th17 pathway) are implicated in the pathogenesis of enthesitis and dactylitis. Enthesitis is an early lesion in PsA that may precede synovitis. Diagnosis of enthesitis and dactylitis is based on clinical assessment. Power Doppler ultrasound is more sensitive than physical exam for the detection of enthesitis. Drugs that target TNF, interleukin-17, interleukin-17R, interleukin-12/23, and PDE4 are effective for enthesitis and dactylitis.

KEYWORDS: Arthritis, psoriatic – diagnostic imaging, pathology, physiopathology; Enthesopathy – diagnostic imaging, physiopathology; Cytokines – metabolism; Finger joint – pathology; toes – pathology; Ultrasonography, doppler

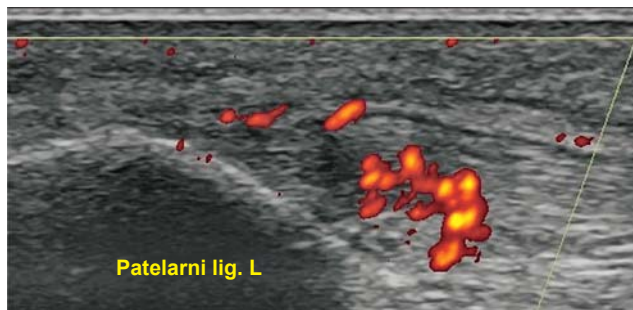
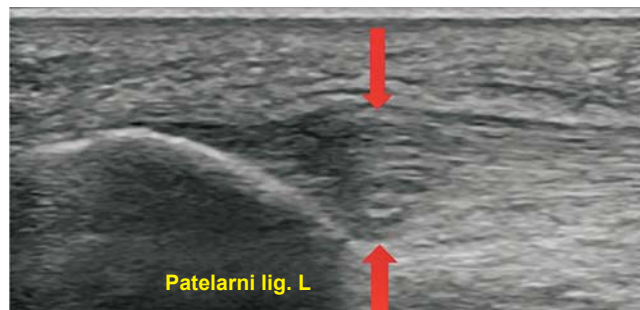
Spondiloartritis (SpA) jesu skupina kroničnih, upalnih reumatskih bolesti koje označavaju upala, erozije i stvaranje nove kosti u području perifernih zglobova i aksijalnog skeleta. Psorijatični artritis (PsA), jedan od entiteta koji ubrajamo u SpA, upalni je artritis udružen sa psorijazom. Uz zahvaćenost perifernih zglobova (erozivni artritis) i aksijalnog skeleta (ankilozirajuće promjene sakroilijakalnih zglobova i kralježnice), glavna obilježja PsA jesu entezitis i daktilitis. Iako su ente-

zitis i daktilitis kao kardinalna obilježja PsA dobro poznati, nedovoljno razumijevanje patofizioloških mehanizama ograničava njihovo učinkovito liječenje. Već 1971. godine Ball je opisao važnost upale enteza u PsA, dok su Moll i Wright prvi uvrstili entezitis i daktilitis u kliničku sliku, odnosno kliničko očitovanje PsA (1, 2). Enteze su, prvotno, smatrane relativno jednostavnim strukturama koje pričvršćuju tetive, ligamente ili zajedničku kapsulu za kost. Ovo je stajalište promijenje-

• Daktilitis u SpA



• Entezitis u SpA



SLIKA 1. Daktilitis (A) i entezitis (B) u spondiloartritisu (ljubaznošću dr. Ivane-Melanie Čulo)
 FIGURE 1 Dactylitis (A) and enthesitis (B) in spondyloarthritis (courtesy of Ivana-Melanie Čulo, MD)

no na osnovi rezultata istraživanja koja su primjenjivala slikovne metode i histopatološke preglede enteza, a upozorila su na fizičku i funkcijsku povezanost enteza sa sinovijom, burzama, hrskavicom i kostima. Stoga govorimo o tzv. sinovijsko-entezičnom kompleksu koji se sastoji od anatomski susjednih struktura što neprekidno reagiraju na promjene biomehaničkih opterećenja (3). Za daktilitis se, prema novijim spoznajama, može reći da je oblik entezitisa koji uključuje edematozne promjene i fibrozirane ovojnice u prstima (4). Češće se javlja u PsA (u 16 – 48% bolesnika) nego u ostalim entitetima SpA.

Enteze su inače bez krvnih žila i bez stanica. One su i mjesto gdje se ponavljaju biomehaničke sile. Signali opasnosti koji se kod jakoga biomehaničkog stresa ili upale oslobađaju silama smicanja odnosno iz oštećenih enteza mogu postati otoncem za stvaranje citokina (citokinske kaskade) iz obložnih stanica te limfocita i monocita u susjednome sinovijskom tkivu uz započinjanje lokalnog upalnog odgovora. Potporu ovoj teoriji o dinamičnom odgovoru na biomehanički stres u entezama pružaju istraživanja provedena na eksperimentalnim životinjama. Na biomehanički stres susjedna kost reagira stvaranjem površinskih izdanaka ili entezofita koji su jasno vidljivi primjenom slikovnih metoda i/ili histološkim pregledom (5). U ranim stadijima PsA nalazi/e se destrukcija površinske hrskavice s invazijom krvnih žila i infiltracija/om upalnih stanica, poglavito makrofaga. U nekim istraživanjima utvrđena je prisutnost vaskularnih kanala koji penetriraju korti-

kalnu kost s udruženim supkliničkim promjenama koje uključuju oštećenje suphondralne kosti i stvaranje mikrocista. U modelu induciranog artritisa u štakora vaskularni su kanali omogućili ulazak upalnog tkiva i aktivaciju osteoklasta (6).

Rezultati istraživanja tijekom posljednjih godina na više eksperimentalnih životinjskih modela upozorili su na središnju ulogu interleukina 23 (IL-23) kao otonca za nastanak entezitisa i, možda, daktilitisa. Ustanovljene su znatno više razine IL-12/23 p40-podjedinica u serumu bolesnika sa PsA u odnosu prema kontrolnoj skupini (7, 8). IL-23 može biti aktiviran na različite načine, među ostalim i nesavijenim bjelančevinama, posebice u nosioca HLA-B27. Nadalje, IL-23 djeluje na rezidentne T-limfocite (CD3+CD4-CD8-) koji se nalaze u entezama, što vodi povećanoj ekspresiji TNF i IL-6 u entezama (9). Također, IL-23 potiče upalu putem IL-17 i TNF, a stvaranje nove kosti udruženo je s povećanim stvaranjem IL-22 (9, 10). Važnost IL-23 pri entezitisu i daktilitisu u PsA podupri su i rezultati istraživanja Merje Ruutu i suradnika na mišjem modelu SKG u kojem su kurdlanom (beta-1,3-glukan) inducirani entezitis i daktilitis. U tom eksperimentalnome modelu artritisa i spondilitisa bili su ovisni o IL-23, a entezitis ovisan o IL-17A i IL-22 (11).

Otprije je poznato da se SpA javlja u genetski predisponiranih osoba i da prisutnost HLA-B27 pridonosi do oko 40% ukupnog rizika od nastanka SpA (12). Nedavno je Haroon sa suradnicima u kohorti bolesnika sa PsA utvrdio pozitivnu udruženost B*27:05:02 s en-

teztisom, daktilitisom i simetričnim sakroileitisom, dok je haplotip B44 bio udružen s manjom učestalošću entezitisa, daktilitisa i ankiloziranja zglobova (13). U posljednje vrijeme istraživanja su usmjerena na gene izvan regije HLA, kao što su ERAP1 i ERAP2, koji kodiraju aminopeptidaze uključene u prezentaciju antigena HLA razreda I (14).

Infekcije virulentnim mikroorganizmima mogu voditi aktivaciji imunskog sustava. Poznato je da reaktivni artritis nastaje nakon infekcije *Chlamydijom*, *Campylobacterom*, *Shigellom* ili *Yersinijom*, a da bolesnici s ankilozantnim spondilitisom nerijetko imaju supkliničku upalu crijeva i povećanu gastrointestinalnu permeabilnost (15). Na osnovi istraživanja na eksperimentalnim životinjama i kliničkim ispitivanjima u bolesnika prevladava mišljenje da mikrobi i mehanički faktori sinergistički aktiviraju imunski sustav posebice u genetski predisponiranih osoba (16).

Je li entezitis primarna središnja lezija ili, pak, sekundarni proces u PsA ostaje za raspravu. Razlike postoje ovisno o tome jesu li istraživanja provedena na eksperimentalnim životinjama ili u ljudi. U kliničkim istraživanjima u kojima su sudjelovali bolesnici sa PsA, a u kojih su pregledavani biopati i sakroilijakalni zglobovi snimani magnetskom rezonancijom (MR SI zglobova), izraženiji su bili promjene suphondralne kosti i sinovitis nego entezitis (17, 18).

Dijagnoza entezitisa i daktilitisa

Dijagnoza entezitisa temelji se na osjetljivosti izazvanoj dovoljnim pritiskom vrška palca ispitivača (oko 4 kg/cm²) na hvatištu enteze. Na osnovi toga entezitis je prisutan odnosno odsutan. Učinkovito kliničko mjerenje entezitisa nije jednostavno. Leedsov entezitiski indeks (LEI) jedina je mjera razvijena i validirana specifično za PsA (19). Supklinički entezitis prepoznat je i u do 50% bolesnika sa psorijazom i smatra se prethodnikom PsA. Dijagnostički ultrazvuk uz uporabu Power Dopplera (PDUZ) jednostavna je, financijski prihvatljiva i za bolesnika sigurna metoda kojom se dijagnosticira supklinički entezitis. Nalaz PDUZ-a uključuje abnormalno hipoehogene i/ili zadebljane tetive/ligamente na hvatištu za kost, promjene kosti (entezofite, erozije i dr.), kao i povećanu vaskularnost te upalu. Većina istraživanja upućuje na to da je PDUZ osjetljiviji u otkrivanju entezitisa od kliničkog pregleda (20, 21). Uz PDUZ u dijagnozi entezitisa mogu se primijeniti MR, 18 FDG-PET/CT i konvencionalne radiološke snimke.

Daktilitis, odnosno „kobasičasti“ prst može biti akutni ili kroničan. Obilježja akutnog daktilitisa jesu osjetljivost, bol i upala, dok kod kroničnog perzistira otekline, ali bez upale. Daktilitis je važno obilježje PsA i javlja se u 16 – 48% bolesnika sa PsA. Valja naglasiti da može biti udružen i s drugim SpA, ali i sa sarkoidozom, bolesti srpastih stanica, gihtom i infekcijom tetiva. LDI – Leedsov daktilitiski instrument mjeri razliku

TABLICA 1. CASPAR – Klasifikacijski kriteriji za PsA (prema referenciji br. 23)

TABLE 1 CASPAR – Classification criteria for PsA (according to reference No. 23)

- | |
|---|
| 1. Psorijaza (aktualna bolest) ili anamnestički podatak o prethodnim psorijatičnim morfama ili psorijaza u obitelji |
| 2. Tipične psorijatične promjene na noktima |
| 3. Daktilitis |
| 4. Negativni reumatoidni faktor |
| 5. Radiografija šaka i stopala – nastanak nove kosti jukstaartikularno (isključujući osteofite) |

debljine prsta između „kobasičastog“ i kontralateralnog prsta. Daktilitis je definiran povećanjem opsega prsta za više od 10% u odnosu prema kontralateralnom nezahvaćenom prstu (22).

Primjeri PDUZ nalaza entezitisa i daktilitisa prikazani su na slici 1.

U klasifikacijske kriterije CASPAR (tablica 1.), koji su visoko specifični (99%) i osjetljivi (91,4%), uključen je daktilitis, ali ne i entezitis. Prema ovim kriterijima, artritis se može klasificirati kao PsA ako su prisutna najmanje 3 boda (jedino se aktualni nalaz psorijaze boduje s 2, a svi ostali kriteriji s 1 bodom) (23).

Entezitis i daktilitis negativno utječu na funkciju i kvalitetu života bolesnika sa PsA (21, 24).

Liječenje

Lijekovi usmjereni na TNF, IL-12/23, IL-17, IL-17R i PDE4 pokazuju učinkovitost pri liječenju entezitisa i daktilitisa u bolesnika sa PsA (21, 24).

IZJAVA AUTORA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors have no conflict of interest.

LITERATURA

- Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1971;30(3):213–23.
- Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behçet's syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1974;53(5):343–64.
- Benjamin M, Moriggl B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The 'entheses organ' concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum.* 2004;50(10):3306–13.
- Tan AL, Fukuba E, Halliday NA, Tanner SF, Emery P, McGonagle D. High-resolution MRI assessment of dactylitis in psoriatic arthritis shows flexor tendon pulley and sheath-related enthesitis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):185–9.
- Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):437–45.

6. Binks DA, Gravalles EM, Bergin D, et al. Role of vascular channels as a novel mechanism for subchondral bone damage at cruciate ligament entheses in osteoarthritis and inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):196–203.
7. Welcome Trust Case Control Consortium, Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Burton PR, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNP sin four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet*. 2007;39(11):1329–37.
8. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis—beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(5):296–304.
9. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ^+ CD3⁺CD4⁺CD8⁻ enthesal resident T cells. *Nat Med*. 2012;18(7):1069–76.
10. Lories RJ, McInnes I. Primed for inflammation: enthesis resident cells. *Nat Med*. 2012;18(7):1018–9.
11. Ruutu M, Thomas G, Steck R, et al. β -glucan triggers spondyloarthritis and Crohn's disease-like ileitis in SKG mice. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2211–22.
12. Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 Suppl 1:i44–50.
13. Haroon M, Winchester R, Giles JT, Heffernan E, FitzGerald O. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):155–62.
14. Berban M, Costantino F, Andre C, Chiocchia G, Garchon HJ. Revisiting MHC genes in spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(6):516.
15. Jacques P, Van Praet L, Carron P, Van den Bosch F, Elewaut D. Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(3):569–82.
16. McGonagle D, Stockwin L, Isaacs J, Emery P. An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthropathy: additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *J Rheumatol*. 2001;28(10):2155–9.
17. François RJ, Gardner DL, Degraeve EJ, Bywaters EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis: systematic study of specimens from patients and control subjects. *Arthritis Rheum*. 2000;43(9):2011–24.
18. Muche B, Bollow M, François RJ, Sieper J, Hamm B, Braun J. Anatomic structures involved in early- and late-stage sacroiliitis in spondyloarthritis: a detailed analysis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2003;48(5):1374–84.
19. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(5):686–91.
20. Bandinelli F, Prignano F, Bonciani D, et al. Ultrasound detects occult enthesal involvement in early psoriatic arthritis independently of clinical features and psoriasis severity. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2):219–24.
21. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Entesitis: New insights into pathogenesis, diagnostic modalities and treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(2):312–22.
22. Helliwell PS, Firth J, Ibrahim GH, Melsom RD, Shah I, Turner DE. Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(9):1745–50.
23. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H and the CASPAR study group. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665–73.
24. Siegel EL, Orbai AM, Ritchlin CT. Targeting extra-articular manifestations in PsA: a closer look at enthesitis and dactylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(2):111–7.