

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Helena Francetić**

**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 - spondilartritis  
NSAR – nesteroidni antireumatici  
DMARD - lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (engl. disease modifying antirheumatic drugs)  
TNF- $\alpha$  - čimbenik nekroze tumora (engl. tumor necrosis factor alpha)  
PsA - psorijatični artritis  
IL - interleukin  
MMP - matriks metaloproteinaza  
DIP - distalni interfalagenalni zglobovi (engl. distal interphalangeal joint)  
PIP – proksimalni interfalangealni zglobovi  
MTP – metatarzofalangealni zglobovi  
SE - sedimentacija eritrocita  
CRP - C-reaktivni protein  
CASPAR – engl. classification criteria for psoriatic arthritis  
LDI – engl. Leeds dactylitis index  
MASES – engl. Maastricht ankylosing spondylitis entheses score  
LEI – engl. Leeds enthesitis index  
PWESI – engl. psoriasis weighted extent and severity index  
PASI – engl. psoriasis area and severity index  
NAPSI – engl. nail psoriasis severity index  
HAQ - upitnik procjene zdravlja (engl. health assessment questionnaire)  
VAS - vizualna analogna skala  
SF-36 - engl. the Medical Outcome Survey Short Form 36

## **SADRŽAJ:**

Sažetak .....	
Summary .....	
Uvod.....	1
Seronegativni spondiloartritis.....	2
Psorijatični artritis .....	5
Uvod.....	5
Povijest .....	5
Epidemiologija PsA i psorijaze .....	6
Etiologija .....	7
Patofiziologija .....	10
Patohistološka slika.....	11
Klinička slika .....	13
Radiološki nalazi .....	21
Laboratorijski nalazi .....	22
Dijagnoza .....	23
Mjere aktivnosti PsA i psorijaze .....	26
Fizička sposobnost.....	28
Liječenje .....	30
Međudnos aktivnosti bolesti i kožnih promjena u nastanku i tijeku PsA .....	33
Nastanak PsA i psorijaza .....	33
Tijek PsA i psorijaza.....	35
Zaključak.....	38
Zahvale.....	40
Literatura .....	41
Životopis .....	54

## SAŽETAK

## MEĐUODNOS AKTIVNOSTI BOLESTI I KOŽNIH PROMJENA U NASTANKU I TIJEKU PSORIJATIČNOG ARTRITISA

Helena Francetić

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 nekomplikiranog tijeka, ali nedavna istraživanja su pokazala da kod manjeg, ali ipak značajnog broja oboljelih dolazi do oštećenja zglobnih 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 zglobnih simptoma. Provedeno je nekoliko istraživanja o značajkama kožnih manifestacija u bolesnika s psorijatičnim artritismom, 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 pojavnosti 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**

## CORRELATION BETWEEN DISEASE ACTIVITY AND SKIN MANIFESTATIONS RELATED TO ONSET AND COURSE OF PSORIATIC ARTHRITIS

Helena Francetić

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 psoriatic 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

Produljenje očekivanog trajanja života i promjene u načinu života posljednjih desetljeća dovele su do povećanja broja obolijevanja od kroničnih nezaraznih bolesti u svijetu, među kojima važnu ulogu imaju i mišićno-koštane ili reumatske bolesti (Woolf i Pfleger 2003). Reumatske bolesti su grupa bolesti u kojih prvenstveno dolazi do oštećenja i ograničene funkcije zglobova i okolozglobnih struktura. Obuhvaćaju više od 150 entiteta različitog uzroka. Njihova glavna obilježja su bol, upala, gubitak funkcije i kroničnost (Babić-Naglić 2013). Mišićno-koštani i reumatski simptomi predstavljaju jedan od glavnih uzroka ograničenja u svakodnevnom i profesionalnom životu pojedinca te su razlog za oko 20% svih posjeta liječniku primarne zdravstvene zaštite (Jordan et al 2010). Predstavljaju veliki društveno-ekonomski teret za zajednicu; ukupni troškovi bolesti u razvijenim zemljama iznose do 2,5% BNP-a, od toga 2/3 direktni (npr. liječenje, rehabilitacija) a ostalo indirektni troškovi (npr. zbog nezaposlenosti). U Hrvatskoj su bolesti mišićno-koštanog sustava na 9. mjestu po učestalosti u muškaraca i na 4. mjestu u žena. (Grazio 2009). Zbog važnosti ovoga problema Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je razdoblje od 2000. do 2010. g. proglasila „Desetljećem kostiju i zglobova“, čije su aktivnosti nastavljene i u desetljeću 2010-2020.

## SERONEGATIVNI SPODILARTRITISI

Seronegativni spondilartritis (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, mokraćno-spolnom 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

1. Ankilozantni spondilitis
2. Psorijatični artritis
3. Reaktivni artritis (SARA i EARA, Reiterov sindrom)
4. Enteropatski artritis (upalne bolesti crijeva, Whippleova bolest, "bypass" artritis)
5. Nediferencirani spondilartritis

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 slikovnim 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 bolest crijeva, dobar odgovor na nesteroidne antireumatike (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 raspodjelom, 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 usmjereno 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, spolu, komorbiditetima i terapiji koju uzima.

# PSORIJATIČNI ARTRITIS

## UVOD

Psorijatični artritis (PsA) je kronična upalna reumatska bolest udružena s psorijazom koja pripada skupini seronegativnih spondiloartritisa. 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 kralježnici (Anić i Babić-Naglić 2008). Dijeli brojne osobine s ostalim bolestima unutar grupe seronegativnih spondiloartritisa i stoga ga je ponekad teško sa sigurnošću razlikovati od njih, prvenstveno od reaktivnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa. Obilježja PsA koja ga dodatno razlikuju od ostalih spondiloartritisa, 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 artritisa među pacijentima s psorijazom prvi je put zabilježio francuski dermatolog Baron JL Aliberti 1818.g. Kasnije, tijekom godina koje su uslijedile, nekolicina francuskih liječnika uočila 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 artritisa u to doba bio je reumatoidni artritis, pa je artritis vezan uz psorijazu sve do sredine dvadesetog stoljeća smatran tek varijantom reumatoidnog artritisa. Otkriće reumatoidnog faktora (RF) 1948.g bilo je

važno za razlikovanje te dvije vrste; 85% pacijenata s reumatoidnim artritismom je imalo pozitivan RF, a 15% negativan RF i potonji su nazvani "seronegativnim" (Gladman i Chandran 2009).

Razlike u gledištima o PsA kao zasebnom kliničkom entitetu počelu 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 spondiloartritisa i prikazali glavne kliničke manifestacije bolesti (Helliwell 2008). Konačno, 1964. godine je Američko reumatološko društvo je 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 bolesti 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 obje bolesti, tj da je učestalost pojavljivanja 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). Pojavnost 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 artritismom (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 pratilo 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 oboljele od PsA ili psorijaze u prvom koljenu iznosi oko 40% (Brockbank 2003). Tome 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 spondiloartritisi, 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 nabrojani 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- $\alpha$  geni koji kontroliraju produkciju TNF- $\alpha$  proteina, važne molekule koja sudjeluje u upalnoj reakciji značajnoj u patofiziologiji 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 upalna 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 imunskim mehanizmima. Vanjski čimbenici poput traume i infekcije vjerojatno pokreću abnormalan odgovor imunskog 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 imunskog sustava. Produkti gena; citokini TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$  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 imunski sustav na stvaranje cirkulirajućih protutijela i infiltraciju sinovijalne membrane limfocitima T (Anić i Babić-Naglić 2008). Navedeni mehanizam objašnjava klinički značajno povišeni titar IgG i IgA na streptokokni peptidoglikan-polisaharid (PG-PS) kod PsA i psorijaze (Rantakokko et al 1997).

Na mjestu traume zgloba 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).

Autoimunosna obilježja također su u podlozi poremećaja imunosnog sustava. Na taj zaključak upućuju istraživanja sinovijalne tekućine u oboljelih, u kojoj su dokazana visoke razine citotoksičnih limfocita T i NK stanica napram zdravih pojedinaca (Costello 1999, Spadaro 2004). Biopsijama su u psorijatičnim kožnim lezijama također pronađeni limfociti T (Veale et al 1994). Rezultati studije provedene na 94 pacijenta s PsA dokazala su i prisutnost anti-nuklearnih protutijela (ANA) u serumu njih 14% (Johnson et al 2005).

## 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- $\gamma$  i TNF- $\alpha$ . Njihov učinak je daljna aktivacija drugih upalnih stanica, npr. makrofaga, NK-stanica i CD8 limfocita. Aktivirani CD8 limfociti izlučuju citokine TNF- $\alpha$  i IF- $\gamma$ . Osim međusobne aktivacije, na povećanu koncentraciju svih navedenih upalnih stanica i



molekula djeluje i ekspresija kodirajućih gena HLA 1, MICA, TNF- $\alpha$ , IL-1 i IL-23 sustava.

Zaključno, prisutnost predisponirajućih gena je prvi stupanj rizika za razvoj PsA. Djelovanjem vanjskih čimbenika dolazi do aktivacije autoimunskih procesa pri čemu vrsta imunskog odgovora, tj. upalnih stanica ovisi o sustavu gena koje pojedinac posjeduje. To dalje dovodi do dviju glavnih patohistoloških značajki PsA: infiltracije tkiva upalnim stanicama 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 podležuća kost.

## PATOHISTOLOŠKA SLIKA

### **Koža**

U većine bolesnika s PsA postoji kožni oblik psorijaze. Histološki se nalazi široki spektar promjena koje se razlikuju ovisno o tipu kožne psorijaze. Kod PsA u 80% slučajeva riječ je stacionarnom obliku tj. *psoriasis vulgaris* (Gladman i Chandran 2009). Žarišne promjene kože kod vulgarne psorijaze obilježene su upalom, hiperproliferacijom keratinocita i smanjenom epidermalnom diferencijacijom. Promjene ovise o razvojnom stadiju bolesti. Pod utjecajem dendritičkih stanica, limfocita T i njihovih citokina najprije se razvija edem papila i dilatacija kapilara s okolnom infiltracijom mononuklearnim stanicama (Uyemura et al 1993). Slijedi pojava parakeratoze i infiltracija neutrofilima gornjih dijelova epidermisa. S vremenom i donji dijelovi epidermisa postaju hiperplastični zbog intenzivne mitoze. Stijenke kapilara postaju zadebljane s brojnim fenestracijama među stanicama. Uzrok toj pojavi mogu biti angiogenetski faktori rasta (TGF $\beta$ , PDGF, VEGF) potaknuti citokinom TNF- $\alpha$ , a koji su pronađeni u uzorcima psorijatičnih kožnih žarišta (Creamer et al 1997).

### **Tetive i ligamenti**

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

kost (McGonagle et al 1998), a biopsijama infiltracija limfocita i makrofaga priležeće subhondralne kosti (Laloux et al 2001). Među limfocitnim stanicama dominirali su limfociti T, i to CD8 tip. Proizvedeći proupalne citokine, prvenstveno TNF- $\alpha$ , oni sekundarno izazivaju upalu sinovijalne membrane okolnog zgloba.

### ***Sinovijalna membrana***

Histopatološke karakteristike sinovitisa kod PsA jednake su kao i kod ostalih spondilartritisa. Prisutna je infiltracija upalnim stanicama, te proliferacija endotelnih i sinovijalnih stanica (Fitzgerald i Winchester 2009). Artroskopskim pretragama vizualizirane su tortuotične i dilatirane krvne žile (Reece et al 1999). Razlog te vaskularne disregulacije su povećane vrijednosti raznih faktora rasta u sinovijalnoj tekućini npr. VEGF, PDGF i angiopoietin-2 (Ang-2) (Fearon et al 2003). Citokini IL-1, IL-2, IF- $\gamma$  i TNF- $\alpha$  u sinoviji kemotaktičnim djelovanjem dovode do infiltracije limfocitima CD8 koji stimuliraju proliferaciju sinovijalnih stanica (Ritchlin et al 1998).

### ***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- $\alpha$ . 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- $\kappa$ B 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 ankilozantnog 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 specifična 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 češće 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 ukočenost se često pogoršavaju nakon razdoblja mirovanja npr. dužeg sjedenja, ležanja ili spavanja, a popuštaju razgibavanjem i vježbom te uporabom NSAR-a. Jutarnja 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 interfalangealni 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 sakroilijakalnih zglobova. Ova klasifikacija je i danas u klinčkoj upotrebi, iako je njen značaj ipak promijenjen uvođenjem drugih novijih klasifikacija.

Tablica 2. Klinička podjela PsA (Moll i Wright 1973.)

1. Artritis distalnih interfalangealnih (DIP) zglobova
2. Asimetrični oligoartritis
3. Simetrični poliartritis
4. Mutilirajući artritis
5. Periferni artritis s dominantnim spondilitisom

Artritis DIP zglobova šake i stopala često se viđa udružen s psorijatičnim 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 zglobova. Najčešće je asimetričan i lokaliziran na DIP zglobovima, proksimalnim interfalangealnim (PIP) i metatarzofalangealnim 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 et al 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 metatarzalnih kostiju, te skraćanjem 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 artritisa 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). Četredeset tri posto bolesnika sa 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 sindezmodita 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 velika su rijetkost kod PsA (Gladman et al 2004). Detaljnije o radiološkim promjenama kralježnice bit će prikazano u posebnom poglavlju.

Tegobe nisu uvijek u korelaciji s težinom radioloških promjena. U nekim 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 značajnog ograničenja u pokretima trupa i vrata, a u manjem broju slučajeva sve do ankiloze kralježaka i potpune nemogućnosti pokreta (Gladman i Chandran 2009).

## **Daktilitis**

Daktilitis ("kobasičast prst") predstavlja jednu od izvanzglobnih manifestacija PsA. Obilježen je difuznom oteklinom cijelog prsta zbog upale DIP zglobova, PIP i metakarpofalangealnih ili MTP zglobova, afekcije tetivne ovojnice fleksora i mekog tkiva prstiju (Gladman i Chandran 2009). Istraživanjima je dokazana pojavnost daktilitisa u oko 48% pacijenata s PsA (Brockbank et al 2005). Svaki prst može biti zahvaćen, a kod nekih pacijenata i više prstiju istovremeno. Daktilitis se češće javlja na prstima stopala nego na šakama. Prst je dakle otečen, bolan i ograničenih pokreta. U akutnom obliku simptomi se mogu u potpunosti povući i nestati bez provedbe specifične terapije. Usprkos tome, pri pojavi prvih simptoma treba započeti liječenje. To potvrđuju i studije u kojima je pokazano da u čak 44% slučajeva dolazi do ponavljanja simptoma (Brockbank et al 2005). Svakom novom epizodom strukture zgloba sve više gube svoju stabilnost i funkciju, te naposljetku uzrokuju ograničenje pokreta. Daktilitis stoga možemo smatrati pokazateljem težine i progresije PsA (Gladman i Chandran 2009).

## **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 asimptomatskih 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 tetivnih 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 ovojnica 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 krepitacije 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 organskih 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 ovojnica (uvea). Prva studija Lamberta i Wrighta provedena davne

1976.g o očnim manifestacijama u bolesnika s PsA pokazala je da je najčešći oblik konjunktivitisa (u 20% bolesnika) a slijedi ga uveitis (7% bolesnika). Crvenilo, peckanje, svrbež, suzenje, edem vjeđa i spojnice najizrazitiji su znakovi u kliničkoj slici konjunktivitisa. 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 oba oka. Očituju se boli i crvenilom oka, fotofobijom, suzenjem te smanjenjem vidne oštine. U 31% bolesnika simptomi su kroničnog tijeka, tj. traju više od 6 mjeseci. Pojava komplikacija poput katarakte, 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).

Simptomi od strane probavnog sustava najčešće su posljedica upalnih promjena sluznice tankog i debelog crijeva. Po svojim kliničkim značajkama upala nalikuje određenim upalnim bolestima crijeva, prvenstveno Cronhovej bolesti i ulceroznom kolitisu. Simptomi se mogu razvijati postupno ili mogu nastati naglo. Jačina simptoma i učestalost recidiva također mogu varirati. Pojavljuju se abdominalni bolovi, proljev i krv u stolici. Često je prisutna povišena tjelesna temperatura, umor i gubitak apetita. Teži oblik upalne bolesti može uzrokovati životno ugrožavajuće komplikacije, poput perforacije crijeva, obilnog krvarenja, upale potrbušnice i konačno do gubitka funkcije crijeva (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 međudodnos bit će detaljnije objašnjen u daljnim poglavljima.

## Kožne promjene

Psorijaza je kronična upalna kožna bolest koja se razvija na temelju nasljedne sklonosti. Kožne promjene u 75% oboljelih od PsA prethode zglobnim 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 ocrтана papula (manje od 1 cm u promjeru) ili plak (više od 1 cm u promjeru) sa srebrnasto-bjeličastim, lako lomljivim suhim ljuskama na površini (Langley et al 2005). Polaganim skidanjem slojeva ljuski uklanja se i posljedni sloj epidermisa, te se vidi sitno točkasto krvarenje. Krvarenje nastaje iz kapilara i ta se pojava zove Auspitzov fenomen (Pašić 2008).

Svi oblici psorijaze mogu se naći u bolesnika s PsA, ali je njihova učestalost vrlo varijabilna. Kod PsA u 80% slučajeva riječ je **kroničnom stacionarnom obliku tj. psoriasis vulgaris** (Gladman i Chandran 2009). Obilježavaju ga slabije ili jače infiltrirana, oštro ocrтана, eritematoskvamozna žarišta koja mogu biti bolna ili svrbjeti. Mogu biti veličine kovanog novca (*psoriasis nummularis*) ili veća koja mogu međusobno konfluirati. Predilekcijska mjesta za njihovu pojavu su ekstenzorne površine zglobova poput laktova i koljena, zatim vlasište, retroaurikularni, perumbilikalni i lumbalni dio tijela (Pašić 2008). **Eruptivna psorijaza (psoriasis guttata)** uglavnom se pojavljuje u djetinjstvu ili u mladih odraslih osoba, a često joj prethodi streptokokna infekcija gornjih dišnih putova. Javlja se u 2 % svih slučajeva psorijaze (Langley et al 2005). Odlika tog oblika su sitna, gusta eritematoskvamozna žarišta centripetalnog razmještaja u predjelu proksimalnih dijelova udova, kao i na trupu. Dugoročna prognoza nakon prvotne pojave bolesti vrlo je neizvjesna.

Studijama je pokazano da u 33% bolesnika s akutnim oblikom eruptivne psorijaze kasnije dolazi do pojave kroničnog stacionarnog oblika (Martin et al 1996). U **psorijazi intertriginoznih predjela (psoriasis inversa)** učinak topline kao i poremaćaj znojenja uzrokuje izomorfni iritirajući učinak osobito u aksilarnom, submamarnom i ingvinalnom području te perianalno. Psorijatična žarišta su eritematozna, ljuštenje je blago ili izostaje. Česta je superinfekcija kvascima (Pašić 2008). **Psoriasis erythrodermica** je oblik psorijaze kojeg obilježava zahvaćenost cijele kože, uključivši lice, dlanove, stopala i nokte. Iako su prisutni svi znakovi psorijaze, često prevladava jak eritem i sitno pitirijaziformno ljuštenje, a može se razviti naglo ili postupno iz vulgarne psorijaze. Bolesnici se često žale na jak svrbež, a mogu se opaziti i povećani limfni čvorovi (Pašić 2008). **Psoriasis pustulosa** je oblik u kojem su jako izražene upalne promjene, sklonost eksudaciji i pojava sterilnih pustula. Ta, u početku manja žarišta konfluiraju zahvaćajući veće predjele kože uz porast temperature i opću slabost. Česte su promjene na noktima sve do gubitka nokta (Pašić 2008). Lokalizirani oblik pustulozne psorijaze, tzv. palmo-plantarna psorijaza, obilježena je pojavom pustule na dlanovima i tabanima. Pustule su u različitim stadijima razvoja i nalaze se na oštro ocrtanim eritematoznim žarištima.

## **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 dermatitisa druge etiologije i u osoba starije dobi.

## RADIOLOŠKI NALAZI

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 pojave nađu se na kostima šaka i stopala. Vretenasta otekline mekih tkiva u daktilitisu zahvaća cijeli prst i tvori već spomenuti "kobasičasti prst". 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 Dürriegl 2011). Erozijske 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 ploham a u interfalangealnim i metatarzalnim zglobovima uzrokuje proširenje zglobnog prostora i deformacije što daje sliku "olovke u šalici" (pencil in cup) (Jajić 1995). Osim erozija, bitna značajka PsA je koštana proliferacija koja označuje biološku reakciju tkiva na upalom stvorenu destrukciju. Javlja 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 Dürriegl 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. Erozijske najprije nastaju na ilijačnoj kosti, a napredovanjem upale i na sakralnoj kosti. Njih prati masivna rubna koštana proliferacija koja u završnoj fazi

dovodi do ankiloze 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 četvrtasti oblik. Nastaju masivni marginalni sindesmofiti kao rezultat osifikacije vanjskih snopova fibroznog prstena (Gladman i Chandran 2009). Karakteristična je i pojava parasindezmofita koji sežu kroz cijeli perirahis, tj. od sredine trupa jednog do sredine drugog kralješka. Postupno premošćuju intervertebralne prostore, te naposljetku njihovom fuzijom dolazi do ankiloze 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 ankiloze 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 nalaz 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 titar 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 mlađih(<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

trajanja bolesti (Punzi et al 1999). Oko 45% bolesnika ima povišene serumske vrijednosti mokraćne kiseline (Prasad et al 2007). Zbog svoga kroničnog tijeka i upalne komponente, 35% oboljelih će tijekom vremena razviti anemiju kronične bolesti, a njih 24% imat će i smanjenu razinu vitamina B12 (Segal et al 2004). Analizom sinovijalne tekućine dobiva se smanjena viskoznost tekućine uz prisutnost upalnih stanica. Od leukocita najzastupljeniji su neutrofil, a komplement je normalan do blago povišen. Glukoza može biti povišena na 50% vrijednosti u krvi (Jajić 1995).

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 dijagnosticiranja 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. pobuđuju 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 zglobova, 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 sakroilijakalnih 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 (**CIAS**sification criteria for **P**soriatic **AR**thritis) 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 potvrdile 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) <i>Sadašnje dokazane promjene</i>
	b) <i>Pozitivna osobna anamneza</i>
	c) <i>Pozitivna obiteljska anamneza</i>
2. Psorijatične promjene noktiju	
3. Daktilitis	a) <i>Sadašnja dijagnoza daktilitisa</i>
	b) <i>Pozitivna osobna anamneza</i>
4. Negativni nalaz RF	
5. Rentgenom dokazano jukstaartikularno stvaranje nove kosti	

\*Svaki od navedenih kriterija boduje se 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 zglobnih 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 zglob, karpometakarpalne i metakarpofalangealne (MCP), PIP, te DIP zglobove, zatim zglob kuka, koljena, gornji i donji nožni zglob, te konačno metatarsofalangealne zglobove stopala. Jedinu iznimku, odnosno izostavljanje pri procjeni otečenih zglobova čini zglob 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 primjeniti i u PsA su MEI (The Mander entheses 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 zglob, prednji i stražnji gornji ilijačni trn, ilijačni 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 hrapavost, hvatišta plantarne aponeuroze i Ahilove tetive, medijalni 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, medijalni femoralni kondili i lateralni epikondili humerusa (Mease 2011).

### **Laboratorijski nalazi – upalni parametri**

Pedeset posto bolesnika, kojima je prethodnim mjerama već dokazana aktivna 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 korištena mjera u svakodnevnoj kliničkoj 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 ljuškanja 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 područje 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

onaj dio organizma koji je “izvana”, izložen pogledima drugih ljudi. Stoga osim utjecaja na fičku sposobnost, velik utjecaj ima i na psihološko stanje bolesnika. Bolesnici sa psorijazom često se osjećaju izolirano, stigmatizirano, odbačeno i osamljeno (Šitum i Kaštelan 2011). Artritis utječe na sposobnost pojedinca u snalaženju i obavljanju svakodnevnih aktivnosti, bilo avokacijskih ili vokacijskih. Redukcija ovih funkcija ovisi prvenstveno o intenzitetu upalnih promjena u zglobnim i okolozglobnim strukturama, tj. o aktivnosti bolesti i oštećenju struktura (Gladman et Chandran 2009). Prema tome, kod osoba oboljelih od PsA su prisutne dvije bolesti koje zahvaćaju različite organske sustave i posljedično dovode do smanjenja fizičke i psihičke funkcije koje zajedno utječu na smanjenje ukupne kvalitete života.

### **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 funkcionalnog ograničenja (Gladman 1994). Za procjenu fizičke sposobnosti bolesnika razvijeni su brojni mjerni instrumenti, od kojih je danas najviše korišten Upitnik procjene zdravlja (Health assessment questionnaire – HAQ). Iako je prvotno bio namjenjen bolesnicima s reumatoidnim artritismom, 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 (3 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 tjedan dana na skali od 0 do 3 (0 = normalno obavljanje aktivnosti, 3 = potpuna nemogućnost) (Mease 2011). U upitniku se dodatno može ispitati 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 1 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 artritismom, te da postoji 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 zglobne 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 individualnim 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 dan, 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 ravoja 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 uzimanja, 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 –  $\alpha$ ; TNF $\alpha$ ). 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 smanjena zglobnih simptoma (Walker et al 2006). Dokazan je i djelotvoran učinak balneoterapije na smanjenje ukočenosti i boli (Sukenic 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 psorijaza 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 psorijaza**

Većina istraživanja PsA i psorijaze, provedena zadnjih 15 godina, usmjerena 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). Istraživana skupina sastojala se od 1593 bolesnika s otprije dijagnosticiranom psorijazom, čiji su se podaci iz raspoložive medicinske dokumentacije 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 vlasištu (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 artritisa. Njegova 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 istraživanja 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 procjenjena 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% oligoartritis, 4,9% mutilirajući artritis,



23,7% daktilitis. PASI kod bolesnika bez artritisa iznosio je 11,5, a kod onih s artritiskom 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 procijenjeni su pomoću upitnika. Prevalencija PsA je iznosila 5,8%, oligoartritis je dokazan u 48,2% ispitanika, spondilitis u 26,8%, poliartritis 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 s artritiskom 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 zahvaćenošću 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 otečenih, 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 artritisa 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 mjerena 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 ispitivanju 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 provela 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.

Osim na kožne promjene, određeni parametri aktivnost bolesti mogu utjecati i na promjene na noktima. Wiliamsion i suradnici proveli su istraživanje s ciljem utvrđivanja veze između težine psorijatičnih promjena na noktima i karakteristika PsA. NAPSI, tj. PNSS kao mjera težine tih promjena ovisio je o težini kožnih

promjena prema BSA mjeri, te je bio viši kod bolesnika s težim oblikom psorijaze (Williamson et al 2004). Bolesnici sa zahvaćenim DIP zglobovima i entezitisom također su imali viši NAPSI od onih bez, dok kod onih sa znakovima daktilitisa i zahvaćenosti aksijalnog skeleta nije pronađena razlika u iznosu NAPSI. Slično istraživanje koje je uključilo 23 bolesnika s PsA i 23 s psorijazom također je došlo do rezultata koji su potvrdili da je NAPSI viši kod bolesnika sa zahvaćenim DIP zglobovima (Maejima et al 2010). Kavanaugh i suradnici su u svom istraživanju došli do nešto drukčijih podataka. Naime, dobivene vrijednosti NAPSI-a nisu korelirale s brojem i težinom zahvaćenih DIP zglobova (Kavanaugh et al 2012). Ipak, valja napomenuti da je u ispitivanoj skupini bolesnika postotak bolesnika sa znakovima artritisa bio nizak. Učinjene su i druge studije koje su potvrdile prijašnje rezultate da su zahvaćenost DIP zglobova i entezitis statistički povezni s češćim i težim promjenama na noktima (Kane et al 2003). Na temelju toga, razvijena je ideja da je u podlozi ovih topografski blisko smještene promjena zajednički upalni proces (Jones et al 1994). Stoga su osim klinički znakova, neka novija istraživanja uključila i pretrage zahvaćenih zglobova uz pomoć ultrazvuka, magnetske rezonancije i histoloških pregleda. Njima je dokazano da je entezitis, kao glavno obilježje spondiloartritisa, pa tako i PsA središte upalnih promjena koje posljedično zahvaćaju obližnje zglobne strukture i odgovarajuće dijelove nokta (Tan et al 2007, Aydin et al 2012).

## **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 i 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 pojedinca.

Proučavanjem podataka istraživanja o međuočnosu 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 upale 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 međuočnosa 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 zanemareni 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 lažana negativna povezanost 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 do krivih zaključaka.

Iako sadrže pojedine nedostatke, ova istraživanja su među prvima pokušala odrediti i razjasniti međuočnos 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 daljnjim 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 cjelokupno 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:

Anić B, Babić – Naglić Đ (2008) Seronegativni spondilartritis, Iz: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, Interna medicina, Zagreb, Naklada Ljevak.

Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Keenan G, Zhou B, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, Furst DE, Molitor J, Keystone E, Gladman DD, Manger B, Wassenberg S, Weier R, Wallace DJ, Weisman MH, Kalden JR, Smolen JS (2008) Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). J Rheumatol 35: 869-876.

Aydin S.Z, Castillo-Gallego C, Ash Z.R, Marzo-Ortega H, Emery P, Wakefield R.J, Wittmann M, McGonagle D (2012) Ultrasonographic Assessment of Nail in Psoriatic Disease Shows a Link between Onychopathy and Distal Interphalangeal Joint Extensor Tendon Enthesopathy Dermatology 225: 231–235.

Babić-Naglić Đ (2013) Mišično-koštane bolesti, Iz: Fizikalna i rehabilitacijska medicina, Zagreb, Medicinska naklada.

Battistone MJ, Manaster BJ, Reda DJ, Clegg DO (1999) The prevalence of sacroiliitis in psoriatic arthritis: new perspectives from a large, multicenter cohort. Skeletal Radiology 28: 196-201.

Bolten W W (2006) Problem of the atherothrombotic potential of non-steroidal anti-inflammatory drugs, Ann Rheum Dis 65: 7-13.

Brockbank J E, Schentag C T, Gladman D D (2003) Musculo-skeletal and cutaneous disease in the parents of patients with psoriatic arthritis (PsA). Arthritis Rheum 48: 603-609.

Brockbank JE, Schentag CT, Rosen C, Gladman DD (2001) Psoriatic arthritis (PsA) is common among patients with psoriasis and family medical clinic attendees. *Arthritis Rheum* 44: 94.

Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman D.D. (2005) Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* 64: 188-190

Burić M, Antičević D (2004) Nožni zglob i stopalo. Iz Pećina M et al: *Ortopedija*, Zagreb, Naklada Ljevak.

Busquets-Pérez N, Rodriguez-Moreno J, Gómez-Vaquero C, Nolla-Solé JM (2012) Relationship between psoriatic arthritis and moderate-severe psoriasis: analysis of a series of 166 psoriatic arthritis patients selected from a hospital population. *Clin Rheumatol* 31: 139-143.

Cervini C, Leardini G, Mathieu A, Punzi L, Scarpa R (2005) Psoriatic arthritis: epidemiological and clinical aspects in a cohort of 1.306 italian patients. *Reumatismo* 57: 283-290.

Chimenti MS, Perricone C, Graceffa D, Di Muzio G, Ballanti E, Guarino MD, Conigliaro P, Greco E, Kroegler B, Perricone R. (2012) Complement system in psoriatic arthritis: a useful marker in response prediction and monitoring of anti-TNF treatment. *Clin Exp Rheumatol* 30: 23-30.

Congi L, Roussou E (2010) Clinical application of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis compared to other existing criteria. *Clin Exp Rheumatol* 28: 304-310.

Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C, FitzGerald O (1999) Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 26: 1117-1124.

Creamer D, Jaggar R, Allen M, Bicknell R, Barker J (1997) Overexpression of the angiogenic factor platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase in psoriatic epidermis. *Br J Dermatol* 137: 851–855.



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

<http://www.patient.co.uk/doctor/psoriatic-arthritis-pro#ref-3>. Accessed 12 May 2014

Eastmond CJ (1994) Psoriatic arthritis. Genetics and HLA antigens. *Baillieres Clin Rheumatol* 8: 263-276.

Eder L, Chandran V, Shen H, Cook RJ, Shanmugarajah S, Rosen CF, Gladman DD (2011) Incidence of arthritis in a prospective cohort of psoriasis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63: 619-622.

Ehrenfeld M (2012) Spondyloarthropaties. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 26: 135-145.

Elkayam O, Ophir J, Yaron M, Caspi D (2000) Psoriatic Arthritis: Interrelationships between Skin and Joint Manifestations Related to Onset, Course and Distribution *Clinical Rheumatology* 19: 301-305.

Escalas C, Trijau S, Dougados M. (2010) Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. *Rheumatology(Oxford)* 49:1317-1325.

Fearon U, Griosios K, Fraser A, Reece R, Emery P, Jones PF, Veale DJ (2003) Angiopoietins, growth factors and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol* 30: 260-268.

Feldman S R, Krueger G G (2005) Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 64: 65-68.

Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, Bordas X, Smandía JA (2002) Psoriasis of early and late onset: A clinical and epidemiologic study from Spain. *Journal of the American Academy of Dermatology* 46: 867-873.

FitzGerald O, Winchester R (2009) Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy  
Arthritis Research & Therapy. Arthritis Res Ther 11: 214

Fraser A, Fearon U, Billingham RC, Ionescu M, Reece R, Barwick T, Emery P, Poole AR, Veale DJ (2003) Turnover of type II collagen and aggrecan in cartilage matrix at the onset of inflammatory arthritis in humans: relationship to mediators of systemic and local inflammation. Arthritis Rheum 48: 3085–3095.

Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, Stern RS, Feldman SR, Rolstad T (2005) Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. J Am Acad Dermatol 53: 573

Gladman DD (1994) The natural history of psoriatic arthritis. IZ: Wright V, Helliwell PS, Psoriatic arthritis in Baillière's Clinical Rheumatology. International Practice and Research, London, Baillière Tindall.

Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P (2005) Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Ann Rheum Dis 64: 14-17.

Gladman DD, Chandran V (2009) Psoriatic arthritis: the facts, New York, Oxford University Press.

Gladman DD, Farewell VT, Kopciuk K, Cook RJ (1998) HLA antigens and progression in psoriatic arthritis. J Rheumatol 25: 730–733.

Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J (1998) Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. Arthritis Rheum 41:1103–1110.

Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, Nash P, Ritchlin C, Taylor W (2004) Assessment of patients with psoriatic arthritis: A review of currently available measures. Arthritis & Rheumatism 50: 24–35.

Gisondi P, Girolomoni G, Sampogna F, Tabolli S, Abeni D (2005) Prevalence of psoriatic arthritis and joint complaints in a large population of Italian patients hospitalised for psoriasis. *Eur J Dermatol* 15: 279-283.

González S, Martínez-Borra J, López-Vázquez A, García-Fernández S, Torre-Alonso JC, López-Larrea C (2002) MICA rather than MICB, TNFA, or HLA-DRB1 is associated with susceptibility to psoriatic arthritis. *Journal of Rheumatology* 29: 973–978.

González S, Queiro R, Ballina J (2012) Update in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *Reumatol Clin* 8: 1-6.

Grazio S (2009) Uvod u reumatologiju. *Pliva Zdravlje*  
<http://www.plivazdravlje.hr/tekst/clanak/16283/Uvod-u-reumatologiju.html>. Accessed 20 March 2014

Grazio S, Doko I (2012) Suvremena klasifikacija i liječenje spondiloartritisa, *Medicina Fluminensis* 48: 423-434.

Guojonsson JE, Karason A, Antonsdottir AA (2002) HLA-Cw6-negative patients with psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol* 118: 362-365.

Helliwell PS (2008) Clinical evaluation, Iz: Mease PJ, Helliwell PS, *Atlas of Psoriatic Arthritis*, London, Springer.

Husted JA, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD (2009) Occurrence and correlates of fatigue in psoriatic arthritis *Ann Rheum Dis* 68:1553-1558.

Helliwell P S, Taylor W J (2005) Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 64: 3–8.

Iagnocco A, Spadaro A, Marchesoni A, Cauli A, De Lucia O, Gabba A, Takanen S, Montepaone M, Perrotta FM, D'Agostino MA, Mathieu A, Valesini G (2011) Power

Doppler ultrasonographic evaluation of enthesitis in psoriatic arthritis. A multi-center study. *Joint Bone Spine* 79: 324-325.

Jajić I (1995) Antigeni histokompatibilnosti, Iz: Jajić I, Reumatologija. Zagreb, Medicinska Knjiga.

Jajić Z, el Assadi G. (2003) Prevalence of psoriatic arthritis in a population of patients with psoriasis *Acta Med Croatica*. 57: 323-326.

Jajić I, Jajić Z (2008) Autori koji su pridonijeli razvoju reumatologije. Iz: Jajić I, Jajić Z: Razvoj reumatologije tijekom dva tisućljeća, Zagreb, Roso&Birotsak.

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

Johnson SR, Schentag CT, Gladman DD (2005) Autoantibodies in biological agent naive patients with psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 64: 770–772.

Jones S M, Armas J B, Cohen M G, Lovell C R, Evison G, McHugh N J (1994) Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 33: 834–839.

Jordan KP, Kadam UT, Hayward R, Porcheret M, Young C, Croft P (2010) Annual consultation prevalence of regional musculoskeletal problems in primary care: an observational study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 11:144

Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O (2003) A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology* 42:1460-1468.

Kavanaugh a, Catalan T, Cassell S (2012) Patient Assessments of Skin, Joint, and Nail Disease Activity in Psoriatic. *J Rheumatol* 39: 653

Krumrey-Langkammerer M, Hafner R (2001) Evaluation of the ILAR criteria for juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 28: 2544–2547.

Kumar R, Sharma A, Dogra S (2014) Prevalence and clinical patterns of psoriatic arthritis in Indian patients with psoriasis; 80: 15-23.

Laloux L, Voisin M-C, Allain J, Martin N, Kerboull L, Chevalier X, Claudepierre P (2001) Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 60: 316-321.

Lambert JR, Wright V (1976) Eye inflammation in psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis* 35: 354–356.

Langley R G, Ellis C N (2004) Evaluating psoriasis with psoriasis area and severity index, psoriasis global assessment, and lattice system physician's global assessment. *Journal of the American Academy of Dermatology* 51: 563–569.

Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM (2005) Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 64: 18-23.

Maejima H, Taniguchi T, Watarai A, Katsuoka K. (2010) Evaluation of nail disease in psoriatic arthritis by using a modified nail psoriasis severity score index. *Int J Dermatol.* 49: 901-906.

Marsal S, Armadans-Gil L, Martínez M, Gallardo D, Ribera A, Lience E (1999) Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatology* 38: 332-337.

Martin BA, Chalmers RJ, Telfer NR (1996) How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? *Arch Dermatol* 132: 717–718.

McGonagle D, Gibbon W, O'Connor P, Green M, Pease C, Emery P (1998) Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 41: 694-700.

McHugh N J, Balachrishnan C, Jones S M (2003) Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology* 42: 778-783.

Mease P J (2010) Psoriatic Arthritis. Update on Pathophysiology, Assessment, and Management. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 68: 191-198.

Mease P J (2011) Measures of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care & Research* 63:64 – 85

Mease P J, Goffe BS (2005) Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 52: 11–19.

Mease P J, Kivitz A, Burch F, Siegel E, Cohen S, Burge D (2001) Improvement in disease activity in patients with psoriatic arthritis receiving etanercept (Enbrel): results of phase 3 multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum* 44: 90.

Moll JM, Wright V (1973) Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 3: 55–78.

Nash P, Clegg D O (2005) Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis* 64: 74-77.

Olivieri I, Barozzi L, Pierro A, De Matteis M, Padula A, Pavlica P (1997) Toe dactylitis in patients with spondyloarthropathy: assessment by magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 24: 926-930.

Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A, Rosenbaum JT (2000) Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 59: 67-70.

Pašić A (2008) Eritemoskvamozne i papulozne dermatoze. Iz Lipozenčić J i suradnici: *Dermatovenerologija*, Zagreb, Medicinska Naklada.

Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CE, Silman AJ, Bruce IN (2008) Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 67: 672-676.

Potočki K, Dürrigl T (2011) Psorijatični artritis, Iz: Potočki K, Dürrigl T, Klinička reumatološka radiologija, Zagreb, Medicinska naklada.

Prasad PV, Bikku B, Kaviarasan PK, Senthilnathan A.(2007) A clinical study of psoriatic arthropathy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 73:166-170.

Punzi L, Pianon M, Rossini P, Schiavon F, Gambari PF (1999) Clinical and laboratory manifestations of elderly onset psoriatic arthritis: a comparison with younger onset disease. *Ann Rheum Dis* 58: 226-229 .

Queiro R, Tejón P, Coto P, Alonso S, Alperi M, Sarasqueta C, González S, Martínez-Borra J, López-Larrea C, Ballina J (2013) Clinical Differences between Men and Women with Psoriatic Arthritis: Relevance of the Analysis of Genes and Polymorphisms in the Major Histocompatibility Complex Region and of the Age at Onset of Psoriasis. *Clinical and Developmental Immunology* 2013: 1-7.

Queiro R, Torre JC, González S, López-Larrea C, Tinturé T, López-Lagunas I (2003) HLA antigens may influence the age of onset of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 30: 505-507.

Rahman P, Elder JT (2005) Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis *Ann Rheum Dis* 64: 37-39.

Rantakokko K, Rimpiläinen M, Uksila J, Jansèn C, Luukkainen R, Toivanen P (1997) Antibodies to streptococcal cell wall in psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis. *Clin Exp Rheumatol* 15: 399-404.

Rasmussen JE (2000) The relationship between infection with group A beta hemolytic streptococci and the development of psoriasis. *Pediatr Infect Dis J* 19, 153-154.

Reece RJ, Canete JD, Parsons WJ, Emery P, Veale DJ (2003) Distinct vaskular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 42: 1481-1484.

Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M (2009) Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis, *Br J Dermatol* 160: 1040-1047.

Ritchlin C, Barton J (2008) Etiology and Pathophysiology, Iz: Mease PJ, Helliwel PS, Atlas of Psoriatic Arthritis, London, Springer

Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, Cappuccio J, Osterland CK, Looney RJ (1998) Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol* 25: 1544-1552.

Ritchlin C, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM (2003) Mechanisms of TNF-alpha and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 111: 821–831.

Ritchlin C, Kavanaugh A, Gladman D D, Mease P J, Helliwell P, Boehncke W-H, de Vlam K, Fiorentino D, FitzGerald O, Gottlieb A B, McHugh N J, Nash P, Qureshi A A, Soriano E R, Taylor W J (2009) Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 68: 1387-1394.

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J (2009) The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 68: 777-783.



Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT (2011) The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 70: 25-31.

Segal R, Baumoebl Y, Elkayam O, Levartovsky D, Litinsky I, Paran D, Wigler I, Habet B, Leibovitz A, Sela BA, Caspi D (2004) Anemia, serum vitamin B12, and folic acid in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 24: 14-19.

Scarpa R, Cuocolo A, Peluso R, Atteno M, Gisonni P, Iervolino S, Di Minno MN, Nicolai E, Salvatore M, del Puente A (2008) Early psoriatic arthritis: The clinical spectrum. *J Rheumatol* 35: 137–141.

Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE (2000) The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *The Journal of Rheumatology* 27:1247-1250.

Smith E, Zochling J (2010) Seronegative spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 24: 747-756.

Spadaro A, Scrivo R, Moretti T, Bernardini G, Riccieri V, Taccari E, Strom R, Valesini G (2004) Natural killer cells and gamma/delta T cells in synovial fluid and in peripheral blood of patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 22: 389-394.

Sukenik S, Baradin R, Codish S, Neumann L, Flusser D, Abu-Shakra M, Buskila D. (2001) Balneotherapy at the Dead Sea area for patients with psoriatic arthritis and concomitant fibromyalgia. *sr Med Assoc J.* 3:147-50.

Šitum M, Kaštelan M (2011) Psorijaza - priručnik, Psorijaza.hr  
<http://www.psorijaza.hr/2011/07/psorijaza/> Accessed 7 April 2014

Tan A L, Benjamin M, Toumi H, Grainger A J, Tanner S F, Emery P, McGonagle D (2007) The relationship between the extensor tendon enthesis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis—a high-resolution MRI and histological study. *Rheumatology* 46: 253-256.

Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H (2006) Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 54: 2665–2673.

Taylor W J, Fellow D E, Helliwell P S (2000). Case definition of psoriatic arthritis. *The Lancet* 356: 2095

Tillett W, Costa L, Jadon D, Wallis D, Cavill C, Mchugh J, Korendowych E, Mchugh N (2012) The CIASsification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) Criteria - A Retrospective Feasibility, Sensitivity, and Specificity Study. *The Journal of Rheumatology* 39: 154-156.

Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, Modlin RL, Nickoloff BJ (1993) The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol* 101: 701–705.

Van den Berg R, van der Heijde DM (2010) How should we diagnose spondyloarthritis according to the ASAS classification criteria: a guide for practicing physicians. *Pol Arch Med Wewn* 120: 452-457.

Van den Bosch F, Manger B, Goupille P, McHugh N, Rødevand E, Holck P, van Vollenhoven RF, Leirisalo-Repo M, FitzGerald O, Kron M, Frank M, Kary S, Kupper H (2010) Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions. *Ann Rheum Dis* 69: 394-399.

Veale D J, Barnes L, Rogers S, FitzGerald O (1994) Immunohistochemical markers for arthritis in psoriasis. *Ann Rheum Dis* 53: 450-454.

Walker UA, Uhl M, Weiner SM, Warnatz K, Lange-Nolde A, Dertinger H, Peter HH, Jurenz SA (2006) Analgesic and disease modifying effects of interferential current in psoriatic arthritis. *Rheumatol Int.* 26: 904-907.

Weiss G, Shemer A, Trau H (2002) The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 16: 241-248.

Wilson F C, Icen M, Crowson C S, McEvoy M T, Gabriel S E, Kremers H M (2009) Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A population-based study. *Arthritis Rheum* 61: 233-239.

Wittkowski K M, Leonardi C, Gottlieb A, Menter A, Krueger GG, Tebbey PW, Belasco J, Soltani-Arabshahi R, Gray J, Horn L, Krueger JG (2011) Clinical Symptoms of Skin, Nails, and Joints Manifest Independently in Patients with Concomitant Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Plos one* doi: 10.1371/journal.pone.0020279

Wong P C H, Leung Y-Y, Li E K, Tam L S (2012) Measuring Disease Activity in Psoriatic Arthritis. *International Journal of Rheumatology* 2012: 1-10.

Woolf AD, Pfleger B (2003) Burden of major musculoskeletal disorders. *Bulletin of the World Health Organization* 81:646-656.

Yang Q, Qu L, Tian H, Hu Y, Peng J, Yu X, Yu C, Pei Z, Wang G, Shi B, Zhang F, Zhang Y, Zhang F (2011) Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 25:1409-1414.

Zachariae H . (2003) Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* 4: 441–447.

Zeidler H, Amor B (2011) The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general: the spondyloarthritis concept in progress. *Ann Rheum Dis* 70: 1-3.

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Ogulinu 23. ožujka 1990. godine. Od 1996. do 2004. godine sam pohađala Prvu osnovnu školu u Ogulinu. Iste godine sam upisala Gimnaziju Bernardina Frankopana koju sam 2008. godine završila s odličnim uspjehom. 2008. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme osnovne i srednje škole više puta sam bila sudionik i pobjednik županijskih natjecanja iz biologije. U osnovnoj školi trenirala sam košarku za školsku momčad i bila aktivni član KUD-a Klek u Ogulinu sve do 2. razreda srednje škole, te sam sudjelovala na brojnim međunarodnim folkolornim susretima. Aktivno se služim engleskim i njemačkim, a pasivno španjolskim jezikom. Područja interesa su mi fizikalna medicina i rehabilitacija, radiologija i dermatologija.