

# Nove spoznaje u svezi psorijatičnog artritisa

---

Smoljan, Dajana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:110102>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-26**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dajana Smoljan**

**Nove spoznaje u svezi psorijatičnog artritisa**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Nadice Laktašić Žerjavić, dr.med.; i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## **Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu:**

PsA - psorijatični artritis

SpA – spondiloartritis

HLA – humani leukocitni antigen

IL - interleukin

TNF $\alpha$  – čimbenik tumorske nekroze alfa

TLR – engl. Toll – like receptor

NF-kB – engl. nuclear factor kappa B

CD – engl. cluster of differentiation

RANK – engl. receptor activator of nuclear factor kappa B

RANKL – engl. receptor activator of nuclear factor kappa B ligand

VEGF – engl. vascular endothelial growth factor

OPG - osteoprotegerin

KF - Koebnerov fenomen

DIP – distalni interfalangealni zglobovi

PIP – proksimalni interfalangealni zglobovi

MCP – metakarpofalangealni zglobovi

CRP - C – reaktivni protein

RF – reumatoidni faktor

SE - sedimentacija eritrocita

CASPAR - klasifikacijski kriteriji psorijatičnog artritisa (engl. Clasiffication of Psoriatic Arthritis)

PASI – engl. Psoriasis Area and Severity Index

GRAPPA – engl. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis

NAPSI – engl. Nail Psoriasis Severity Index

DAPSA – engl. Disease Activity in PSoriatic Arthritis

HAQ - engl. Health Assessment Questionare

BASFI – engl.. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

FACIT-F – engl. Functional Assessment of Cronic Illness Therapy - Fatigue

SF-36 – engl. The Medical Outcome Survey Short Form 36

EULAR – engl. European League Against Rheumatism

EMA - engl. European Medicines Agency

NSAID - nesteroidni protuupalni lijekovi

DMARD – lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. Disease Modifying Antirheumatic Drugs)

JAK - engl. janus kinase

STAT – engl. signal transducer and activator of transcription

VAS – vizualno – analogna skala

TENS - transkutana električna nervna stimulacija

IFS – interferentne struje

## SADRŽAJ:

SAŽETAK .....	
SUMMARY .....	
1. Uvod.....	1
2. Epidemiologija.....	3
3. Etiologija .....	5
3.1. Genetski čimbenici .....	5
3.2. Okolišni čimbenici.....	6
3.3. Imunološki čimbenici .....	7
4. Patogeneza.....	8
5. Klinička slika .....	12
5.1. Periferni artritis .....	13
5.2. Aksijalna bolest.....	13
5.3. Entezitis.....	14
5.4. Daktilitis .....	15
5.5. Promjene na koži i noktima .....	16
6. Dijagnoza i procjena aktivnosti i težine bolesti .....	19
7. Liječenje.....	24
7.1. Farmakološka terapija .....	24
7.2. Biološki lijekovi i ciljani sintetski lijekovi .....	25
7.3. Nefarmakološka terapija.....	28
7.3.1. Hidroterapija.....	29
7.3.2. Termoterapija i krioterapija.....	29
7.3.3. Elektroterapija .....	30
7.3.4. Fototerapija .....	30
7.3.5. Balneoterapija .....	31
7.3.6. Naftalanoterapija i talasoterapija.....	31
8. Zaključak.....	33
Zahvale.....	34
Literatura .....	35
Životopis .....	49

## SAŽETAK

Nove spoznaje u svezi psorijatičnog artritisa

Dajana Smoljan

Psorijatični artritis (PsA) i psorijaza (PsO) dvije su bolesti međusobno povezane zajedničkom patogeneza (genetskim i okolišnim čimbenicima), zajedničkim nastupom (većina bolesnika s PsA ima PsO) i zajedničkim udruženim bolestima (kardiovaskularna bolest, metabolički sindrom, depresija) pa u novije vrijeme govorimo o psorijatičnoj bolesti. PsA je kronična, autoimuna upalna reumatska bolest povezana s PsO koja se očituje artritismom, daktilitisom, entezitisom i spondilitisom, a u dijela bolesnika prisutne su i izvanskeletne manifestacije bolesti (uveitis i upalna bolest crijeva). Muškarci i žene jednako obolijevaju. PsO u PsA uz kožu u pravilu zahvaća i nokte te prethodi PsA. Kožne i zglobne promjene utječu na kvalitetu pacijentova života te se pravovremenim liječenjem utječe na razinu psihičkih i fizičkih smetnji. Liječenje psorijatične bolesti mora biti usmjereno na kožnu i na zglobnu bolest, a većina lijekova istovremeno utječe na oboje. Iako ne postoji lijek kojim se psorijatična bolest može izliječiti lijekovima se može kontrolirati tijekom bolesti, a u dijela bolesnika postići i remisija bolesti uz vrlo malu vjerojatnost održavanja stabilne remisije po prekidu terapije. Fizikalna terapija se primjenjuje u svim stadijima bolesti. U liječenju PsA primjenjuju se nesteroidni antireumatici, glukokortikoidi (primjenjuju se sustavno i lokalno) i lijekovi kojima se mijenja tijekom bolesti (eng. disease modifying antirheumatic drugs - DMARDs) kao što su konvencionalni sintetski lijekovi (csDMARDs; sulfasalazin te citostatici metotreksat i leflunomid), biološki lijekovi (bDMARDs; inhibitori TNF-alfa, interleukina 17 i 23 te PDE4) i ciljani sintetski lijekovi (tsDMARDs; JAK inhibitori). Fizikalnom terapijom umanjuju se simptomi PsA, održava pokretljivost zglobova i kralježnice, mišićni status i ukupna funkcionalna sposobnost bolesnika te time čuva kvaliteta života. Najvrijednija metoda fizikalne terapije je kineziterapija. Primjenom toplih ili hladnih obloga te ultrazvuka postiže se smanjenje boli, upale i mišićnog spazma. Osim toga i razni oblici elektroterapije poput TENS-a ili IFS-a, magnetoterapija i laser umanjuju simptome bolesti. Na psorijatičnu bolest tj. na PsA i PsO vrlo povoljno utječe i primjena naftalanoterapije, balneoterapija i hidroterapija u morskoj i sumpornoj vodi.

U zadnja dva desetljeća dramatično se promijenilo shvaćanje PsA od blage, neprogresivne upalne reumatske bolesti prema sustavnoj upalnoj reumatskoj bolesti s ozbiljnim posljedicama koje ne uključuju samo oštećenje mišićno-koštanog sustava već i povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti uz visok socioekonomski teret bolesti i značajno smanjenu kvalitetu života. Stoga je rana dijagnoza i rano uvođenje najnovijih lijekova koji modificiraju tijek bolesti - DMARD važno u poboljšanju dugoročnih ishoda bolesti.

Ključne riječi: psorijatični artritis, kožna bolest, zglobna bolest, liječenje, lijekovi



## SUMMARY

New insights into psoriatic arthritis

Dajana Smoljan

Psoriatic arthritis (PsA) and psoriasis (PsO) are two diseases interconnected by common pathogenesis (genetic and environmental factors), common occurrence (most patients with PsA have PsO), and commonly associated diseases (cardiovascular disease, metabolic syndrome, depression), and in more recent times we are talking about psoriatic disease. PSA is a chronic, autoimmune inflammatory rheumatic disease related to PsO. This disease manifests itself in arthritis, dactylitis, enthesitis, and spondylitis. Some patients also have extraskeletal manifestations of the disease (uveitis and inflammatory bowel disease). Men and women are equally affected. PsO in PsA usually affects the nails, and the skin and precedes PsA. Skin and joint changes affect patient's quality of life, and timely treatment influences the level of psychological and physical disorders. Treatment of psoriatic disease must be aimed at the skin and joint disease, and most drugs affect both at the same time. Although no medication can cure psoriatic disease, it can inhibit the course of the disease. In some patients remission of the disease can be achieved with a very low probability of maintaining a stable remission after stopping therapy. Physical therapy is used in all stages of the disease. In the treatment of PsA, non-steroidal anti-rheumatic drugs, glucocorticoids (applied systemically and locally) and disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) are used, such as conventional synthetic drugs (csDMARDs; sulfasalazine and cytostatics methotrexate and leflunomide), biological drugs (bDMARDs; inhibitors of TNF-alpha, interleukin 17 and 23, and PDE4) and targeted synthetic drugs (tsDMARDs; JAK inhibitors). Physical therapy reduces the symptoms of PsA and maintains the mobility of joints and spine, muscle status, and overall functional ability of the patient, thus preserving the quality of life. The most valuable method of physical therapy is kinesitherapy. Reduction of pain, inflammation, and muscle spasm is achieved by applying hot or cold compresses and ultrasound. Various forms of electrotherapy (TENS, IFS), magnetotherapy, and laser can also alleviate the symptoms of the disease. The use of naphthalene therapy, balneotherapy,

and hydrotherapy in seawater and sulfur water also have a favorable effect on psoriatic disease.

In the last two decades the view of PsA have changed from a mild, non-progressive arthritis to an inflammatory systemic disease with serious health consequences, not only associated with joint dysfunction, but also with an increased risk of cardiovascular disease and socioeconomic consequences with significantly reduced quality of life. Thus, early recognition and treatment with modern DMARDs is essential for the patient long-term outcome.

Key words: psoriatic arthritis, skin disease, joint disease, treatment, drugs

## 1. Uvod

Psorijatični artritis (PsA) je oblik kroničnog upalnog artritisa koji se razvija u oko 30% bolesnika s psorijazom (PsO). To je heterogeno stanje sa zahvaćenošću mišićno - koštanog sustava, koje se manifestira različitim simptomima, uključujući artritis, daktilitis, entezitis i aksijalnu zahvaćenost (1). Zajedno s ankilozantnim spondilitisom, reaktivnim artritismom, enteropatskim artritismom i nediferenciranim spondiloartritismom, PsA se ubraja u skupinu seronegativnih spondiloartritisa (SpA) (2).

Godišnja incidencija PsA u bolesnika s PsO je 2 do 3%, najčešće počinje u 4. desetljeću života (od 30. do 50. godine života) s podjednakom distribucijom po spolovima (3). Nastup simptoma u starijoj dobi, nakon 60 godina, praćen je težim oblikom i tijekom bolesti. Tijekom posljednjih desetljeća objavljeno je nekoliko studija o prevalenciji i incidenciji PsA, pokazujući značajne varijacije u pojavnosti bolesti među različitim populacijama (4). Točan uzrok pojave PsA još uvijek je nejasan. Ipak, smatra se da u nastanku i razvoju bolesti važnu ulogu imaju genetički, imunološki i okolišni čimbenici, te njihova kombinacija i međudjelovanje.

Najčešći tijek bolesti nakon pojave kožnih promjena uključuje upalne promjene na zglobovima koje obično počinju postupno i zahvaćaju jedan ili više zglobova. Uglavnom zahvaća periferne zglobove, kralježnicu i/ili sakroilijakalne zglobove (5). Periferni zglobovi koji su najčešće zahvaćeni upalom su distalni interfalangealni zglobovi (DIP) prstiju šaka i stopala. Gotovo se uvijek uz upalu DIP zglobova pronalaze i psorijatične promjene na noktima. Distribucija zahvaćenih zglobova je najčešće asimetrična, tj. nisu zahvaćeni isti zglobovi obje strane tijela. Osim toga, PsA je povezan s izvanskeletnim manifestacijama bolesti koje su zajedničke skupini SpA kao što su uveitis i upalna bolest crijeva kao i s udruženim bolestima (komorbiditetima) kao što su osteoporoza, kardiovaskularne bolesti, metabolički sindrom i depresija (3).

Dijagnozu PsA je često teško postaviti zbog preklapanja simptoma s drugim reumatskim bolestima, pa tako simetrični poliartritis nalikuje reumatoidnom artritisu (RA), a zahvaćanje aksijalnog skeleta treba razlikovati od ankilozantnog spondilitisa (AS), a reumatske tegobe općenito u bolesnika s PsO najčešće ukazuju na osteoartritis tj. prvenstveno treba u diferencijalnoj dijagnozi isključiti degenerativnu bolest kralježnice i zglobova. Hiperuricemija i giht često prate teži oblik PsO pa u

diferencijalnoj dijagnozi treba razmišljati i o uričnom artritisu. Do sada nije otkriven specifični biomarker za PsA. Temelj dijagnoze čine anamneza i klinički pregled (posebno indikativno je prisustvo daktilitisa, artritisa DIP zglobova šaka, entezitisa i upalne križobolje), povišene vrijednosti laboratorijskih pokazatelja upalne aktivnosti (SE i/ili CRP-a), negativni serološki testovi (reumatoidni faktor – RF i anti-CCP – protutijela na citrulinizirane proteine), prisutnost HLA B27, B38 ili B39, radiološki nalaz koji ukazuje na dobru mineralizaciju uz stvaranje nove kosti i uz ponekad prisustvo tipičnih erozivnih promjena, te prisustvo psorijaze u osobnoj anamnezi (sa zahvaćanjem noktiju) ili u anamnezi bliskih srodnika. Najčešće se u kliničkom radu koriste klasifikacijski kriteriji CASPAR koji zbog svoje visoke specifičnosti i osjetljivosti mogu služiti i kao dijagnostički kriteriji.

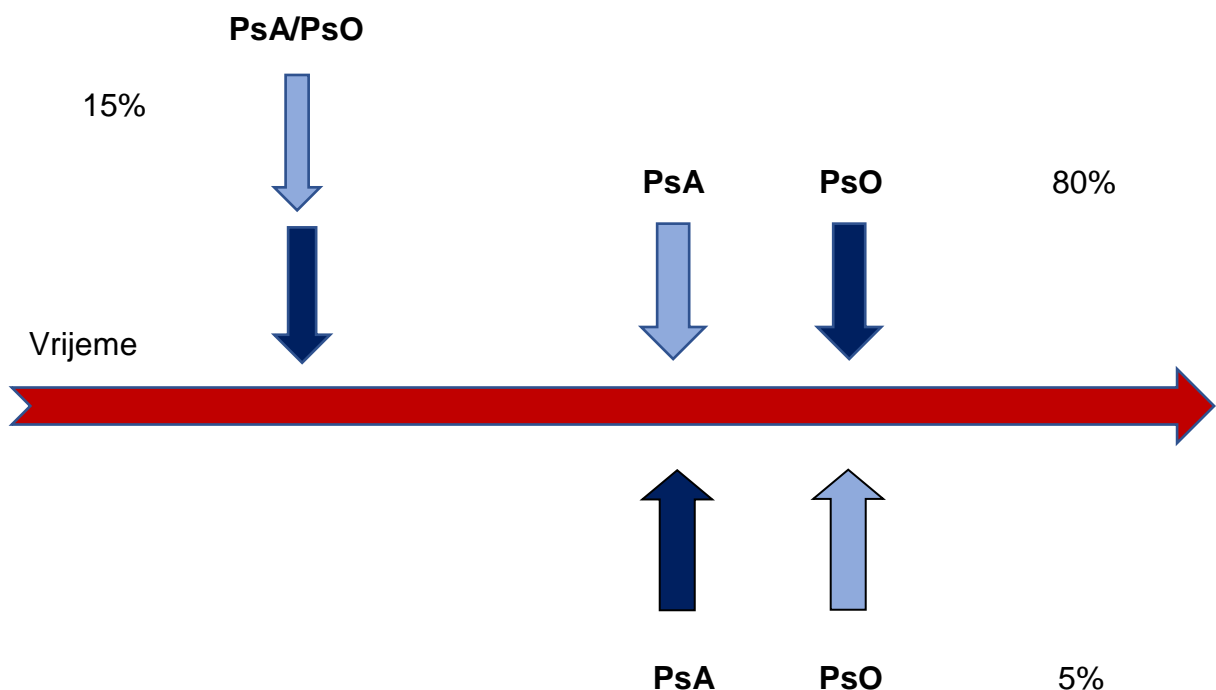
Heterogenost kliničke slike otežava postavljanje dijagnoze i izbor terapije. Slikovne metode, tj. standardna radiografija nadopunjena s dijagnostičkim ultrazvukom i magnetskom rezonancijom, omogućuju točno otkrivanje sijela upalnih promjena u mišićno – koštanim strukturama (entezitis, artritis, tenosinovitis, osteitis, spondilitis) (6).

Prilikom liječenja trebamo odabrati lijek koji će biti učinkovit kod svih prisutnih manifestacija bolesti u pojedinog bolesnika, uzimajući u obzir i komorbiditete. Stoga pristup liječenju mora biti individualan jer najčešće u pojedinog bolesnika nisu prisutne sve skeletne (periferne i aksijale) te izvanskeletne manifestacije bolesti (koža, oko, crijeva) i udružene bolesti.

## 2. Epidemiologija

Epidemiologiju PsA je teško odrediti zbog nedostatka općeprihvaćenih dijagnostičkih kriterija o kliničkoj dijagnozi PsA te je stoga u velikom broju istraživanja kombinacija psorijaze i artritisa izjednačena s psorijatičnim artritismom. Prevalencija PsA kod pacijenata s psorijazom iznosi oko 30% i viša je u Europi i SAD-u. Godišnja incidencija PsA u bolesnika sa psorijazom iznosi 2 do 3% (7), dok se opća prevalencija PsA procjenjuje na 0,25% (8). Pacijenti s teškom psorijazom i promjenama na noktima imaju povećan rizik od razvoja PsA (9).

Manifestacija psorijaze prethodi artritisu u 70 do 80% bolesnika oboljelih od PsA, a prosječno vrijeme nastupa simptoma artritisa od početka psorijaze je 10 godina (slika 1.). U manjem broju bolesnika artritis i psorijaza se javljaju istovremeno ili psorijatični artritis prethodi kožnim promjenama.



Slika 1. Vremenski slijed psorijaze – PsO i psorijatičnog artritisa – PsA

(uz dopuštenje prof.dr.sc. Nadice Laktašić Žejavić)

Budući da su studije pokazale da postoje značajne varijacije među različitim populacijama, do svibnja 2018. je pregledana literatura o epidemiologiji PsA, kriterijima klasifikacije i čimbenicima rizika za razvoj PsA. Sustavni pregledi su pokazali prevalenciju bolesti od 1/100.000 stanovnika u Japanu do čak 420/100.000 stanovnika u Italiji. Godišnja incidencija također varira i kreće se od 1 do 23/100.000, dok je prosječna stopa incidencije 6,5 slučajeva/100.000 stanovnika. Stope prevalencije i incidencije PsA sa nasumičnim učinkom su 133/100.000, odnosno 83/100.000 ispitanika. Na temelju ovih podataka uočavamo da postoji velika heterogenost među studijama. Ta se varijabilnost može objasniti nizom čimbenika kao što je korištenje različitih kriterija klasifikacije u studijama. Uočene su i geografske varijacije u pogledu pojave bolesti. Razlike su pronađene ne samo između različitih kontinenata, nego i unutar istih geografskih regija. To se pak može objasniti različitom genetskom pozadinom, ali i okolišnim čimbenicima te prehrambenim i životnim navikama (4).

U Sveučilišnom centru u Juiz de Fora, MG, Brazil, rađena je retrospektivna studija na 300 pacijenata kako bi odredili prevalenciju psorijatičnog artritisa i povezanih varijabli među pacijentima s psorijazom. Sedamdeset tri (24,3%) od ovih 300 pacijenata je imalo psorijatični artritis. Asimetrični oligoartritis (58,9%) je bio najčešći klinički oblik, zatim poliartritis (20,5%), distalni interfalangealni artritis (15,2%) i spondiloartritis (5,4%). Daktilitis je bio prisutan u 21,9%, a entezitis u 35,6% bolesnika. U usporedbi s pacijentima bez artritisa, pacijenti s artritisom su bili više prosječne dobi i imali su veću učestalost pozitivne obiteljske anamneze psorijaze (10).

### 3. Etiologija

Psorijatični artritis je uzrokovan kombinacijom i međudjelovanjem većeg broja genetskih i okolišnih čimbenika koji djeluju posredovanjem različitih imunoloških mehanizama. Bez obzira na brojna istraživanja, razumijevanje etiopatogeneze psorijatičnog artritisa još uvijek nije potpuno.

Neke kliničke značajke, poput udubljenja nokta i zahvaćenosti vlasišta i genitalija, prediktori su PsA u pacijenata (11). Ostali uključuju pretilost, prisutnost artralgijske, tešku psorijazu, povijest uveitisa, psorijazu noktiju, psorijazu vlasišta, rodbinu u prvom koljenu s PsA i bilo koji povezani gen (kao što su humani leukocitni antigeni [HLA]-B\*08, HLA-B\*27, HLA-B\*38 i HLA-B\*39) (12,13).

Također, postoji jaka veza između upale kože, zglobova i probavnog sustava, što je dokazano povećanom prevalencijom psorijaze, psorijatičnog artritisa i upalne bolesti crijeva, koje se zajedno pojavljuju; međutim, veza između njih nije u potpunosti razjašnjena. Studije koje analiziraju mikrobiom crijeva kod psorijaze i psorijatičnog artritisa otkrivaju jedinstven obrazac disbioze (14).

#### 3.1. Genetski čimbenici

Psorijaza i PsA povezani su s MHC alelima klase I, uglavnom HLA-C\*06, koji je glavni faktor rizika za psorijazu, ali ne i za PsA (15). HLA-B\*27, HLA-B\*38, HLA-B\*08 i HLA-B\*39 primijećeni su kod PsA i povezani s nekim fenotipovima PsA (16). Geni receptora sličnih imunoglobulinu stanica ubojica (KIR) prvobitno su predloženi početkom 2000-ih kao geni koji daju osjetljivost na PsA (17). Kasnije, Chandran et al. (18) predložio je aktivirajući KIR gen, izričito KIR2DS2, kao ključ u osjetljivosti i patogenezi PsA, budući da KIR-ovi međusobno djeluju s HLA-B Bw4 i HLA-C kako bi pojačali upalni odgovor. Ovi geni su kodirani na kromosomu 19, ali koriste HLA-C molekule kao ligande. Produkt aminopeptidaze 1 endoplazmatskog retikuluma (ERAP1) je relevantan za peptide koji se vežu na molekule MHC klase I, posebno HLA-C\*0602 i HLA-B\*27 (19). SNP-ovi povezani s genima relevantnim za imunološku funkciju uključuju lokuse koji sadrže gene uključene u NF- $\kappa$ B signalizaciju (REL, TNIP1, NFKBIA i CARD14), IFN

signalizaciju (IL28RA i TYK2), regulaciju T-stanica (RUNX3, IL13, TAGAP, ETS1 i MBD2) i antivirusno signaliziranje (IFIH1, DDX58 i RNF114) i geni uključeni u put IL-23 koji specifično impliciraju ulogu T pomoćnih stanica tipa 17 (Th17) (TNFAIP3, IL23R, IL12B, TRAF3IP2, IL23A i STAT3). Većina njih također je identificirana u PsA, ali samo su dva od ovih lokusa neovisno identificirana u PsA, točnije IL12B i IL23R, pri čemu je IL23R SNP neovisan o SNP-u koji se nalazi samo u psorijazi, a također je utvrđena i druga regija na kromosomu 5q31 identificirana kao marker za PsA (20).

### **3.2. Okolišni čimbenici**

Postoji povezanost između streptokokne infekcije gornjih dišnih putova i gutatne psorijaze. Vasey i suradnici otkrili su povišene razine Streptococcus egzotoksin antitijela anti-deoksiribonukleaze B u PsA, ali nije bilo u bolesnika samo s psorijazom (21).

Pattison et al. (22) uspoređivali su prevalenciju izloženosti okolišu među 98 britanskih pacijenata s PsA i 163 pacijenta s psorijazom tijekom razdoblja izloženosti koje se kretalo od 5 do 10 godina prije pojave artritisa. Identificirali su fizičku traumu, cijepljenje protiv rubeole i preseljenje u novu kuću kao povezane s PsA. Godine 2011. Eder i sur. (23) otkrili su u studiji kontrole slučaja da su infekcije koje zahtijevaju liječenje antibioticima, ozljede i zanimanja koja su uključivala podizanje teških utega bili povezani s PsA, dok je postojala obrnuta povezanost s pušenjem. Između ostalih čimbenika, postoje neki dokazi koji se odnose na pretilost (24) i mehanički stres ili traumu (Deep Koebnerov fenomen, KF). Tzv. duboki Koebnerov fenomen je zapravo dubokotkivni ekvivalent Koebnerovog fenomena – pojava psorijatičnih plakova u području mehaničkog oštećenja dotad nepromijenjene kože, koji bi mogao biti uzrok entezitisa i artritisa (25). Bolesnici s PsA imaju dokaze o stvaranju entezofita na mehanički izloženim mjestima zglobova, dok ga kod zdravih kontrolnih osoba nema (26).



### 3.3. Imunološki čimbenici

T-stanice su jako uključene u patogenezu PsO i PsA. Aktivacija CD8 + T stanica i stanica prirodnih ubojica (NK) u psorijatičnoj sinoviji i odgovor bolesti na terapijsku imunomodulaciju sugeriraju da imunološki sustav, osobito limfociti, ima značajan utjecaj na patogenezu PsA (27). Kada su Leijten i sur. (28) usporedili sinovijalnu tekućinu bolesnika s PsA sa sinovijalnom tekućinom u reumatoidnom artritisu, vidjeli su da su CD4 + CD8 + limfociti povećani i da su CD4 + Th17 i limfociti tipa 3 također povećani u populaciji PsA (27), iste stanice koje proizvode IL-17A i IL-22. Postoje različite teorije o početnom okidaču upalnog odgovora na više mjesta (19,29).

U koži, keratinociti pod stresom otpuštaju DNA koja se veže na antibakterijski peptid LL-37, a to stimulira plazmocitoidne dendritične stanice da otpuštaju IFN $\alpha$ . Ovo aktivira dermalne dendritične stanice, koje će migrirati u drenažne limfne čvorove i potaknuti T pomoćne stanice tipa 1 (Th1) i Th17 na diferencijaciju. Odavde će Th1 i Th17 stanice migrirati u dermis i otpuštati IL-12, IL-17, IL-22 i TNF $\alpha$ , koji potiču proliferaciju keratinocita (3).

U crijevima postoji mikrobn disbioza koja može izazvati upalu u ileokolonu i stimulirati Th17 stanice da otpuštaju IL-23. Kada dođe do traume ili biomehaničkog stresa na mjestu umetanja tetive, oslobađa se IL-23, koji aktivira Th17 stanice i citokine kao što su IL-22 i TNF, što dovodi do upale, erozije kosti i abnormalnog stvaranja kosti.

IL-22 i drugi čimbenici stimuliraju mezenhimalne stanice na diferencijaciju u osteoblaste, tvoreći entezofite u perifernim entezama i zglobovima te sindezmoite u kralježnici.

Iz obližnjih enteza ili krvotoka, Th17 stanice, stanice OCP (prekursori osteoklasta) i dendritične stanice dopijaju u zglob. Dok su ovdje, OCP se diferenciraju u osteoklaste zahvaljujući povećanoj ekspresiji receptorskog aktivatora NF-kB (RANK) liganda (RANKL) od strane sinoviocita u ovojnici, u kombinaciji s višim razinama TNF-a, IL-17 i RANKL-a izraženih infiltracijom stanice. Sve će to dovesti do sinovitisa i resorpcije kosti, tj erozija (3).

## 4. Patogeneza

Genetska predispozicija zajedno s okidačima iz okoliša pogoduje stvaranju oštećenja tkiva molekularnim obrascima povezanim s oštećenjem (DAMPs), inducira otpuštanje molekularnih uzoraka povezanih s patogenom (PAMPs) ili ponavljajućim entezijskim mehaničkim stresom stvaranjem upale i infiltrata koji se sastoje od monocita, dendritičnih stanica (DC), drugih antigen prezentirajućih stanica (APC), neutrofila kao i T stanica u entezi i sinoviji (30,31). Patogeneza psorijatičnog artritisa (PsA) počinje aktivacijom stanica urođenog imunološkog sustava, tj. stanica prirodnih ubojica (NK), DC, gama/delta T-stanica, urođenih limfoidnih stanica (ILC), polimorfonuklearnih neutrofila (PMN) i monocita/makrofaga; zatim se aktiviraju stanice stečenog imuniteta, tj. CD8+ T-stanice, CD4+ Th1, Th17, Th9 i Th22, što će sigurno pojačati upalni odgovor u zglobovima (32). U PsA, Toll-like receptor (TLR)-2 i TLR-4, klaster diferencijacije 40 (CD40), nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidaza (NOX)-2 i katelicidin LL-37 (leucin-leucin-37), koji imaju antimikrobne i imunomodulatorne funkcije, pokazuju povećanu ekspresiju (30,33). Nakon prepoznavanja signala opasnosti od strane receptora za prepoznavanje uzorka (PRR), DC otpuštaju antimikrobne peptide kao i kemokine i citokine, između ostalog: IL-12 i IL-23, što dovodi do diferencijacije naivnih T stanica u Th1 i Th17 stanica te do smanjene proizvodnje T regulatornih (Treg) stanica (32). Abnormalna aktivacija osi IL-23/Th17 je dominantna patologija u PsA. IL-23 regulira Th17 stanice inducirajući signalne putove tirozin kinaze 2 (Tyk2), Janus kinaze 2 (JAK2) kao i signalnog transduktora i aktivatora transkripcije 3 (STAT3) koji zajedno stimuliraju proizvodnju IL-17, IL-21, IL-22, G-CSF i čimbenik nekroze tumora  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), čime pogoduje upali tkiva. Osim IL-23, diferencijaciju naivnih T stanica u Th17 stanice također stimuliraju IL-1 $\beta$ , IL-6 i transformirajući faktor rasta  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). IL-17 inducira unutarstanične kaskade koje sadrže faktor povezan s TNF receptorom (TRAF) 2, TRAF5, TRAF6, mitogenom aktiviranu protein kinazu 1 (MAPK1) ili nuklearni faktor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) (30,32,34). Kod PsA, osim citokinske osi IL-23/IL-17, TNF- $\alpha$  je važan efektorski citokin u PMN-ovima i regrutiranju i aktivaciji mononuklearnih stanica, stimulaciji osteoklasta kao i proizvodnji proupalnih citokina koji dovode do sinovitisa, neoangiogeneze, resorpcije kosti i destrukcije hrskavice. TNF- $\alpha$  stupa u

interakciju s TNF receptorima (TNFR) i aktivira transkripcijske čimbenike, kao što je NF- $\kappa$ B, aktivatorski protein (AP)-1 ili AP-2 (30,35).

Kod PsA, upala može zahvatiti sinoviju, tetive, enteze, burze kao i hrskavicu i kosti (36,37). Smatra se da je enteza početno mjesto upalnog procesa koji se širi na druge periartikularne i zglobne strukture dovodeći do razvoja sinovitisa, daktilitisa, spondilitisa, osteitisa (36). Normalno, enteza nema krvnih žila, ali kod entezitisa se opaža vaskularizacija. Važan rani medijator entezitisa je prostaglandin E2 (PGE2) koji izaziva vazodilataciju i olakšava regrutiranje neutrofila iz koštane srži u enteze. Neutrofili pojačavaju upalu otpuštanjem proteaza i reaktivnih kisikovih radikala (ROS). PGE2 također potiče proizvodnju IL-17 od strane T-stanica (37). Osim toga, enteza sadrži specifično imunološko mikrokruženje koje se može aktivirati mehaničkim stresom i mikrobnim čimbenicima (38). Rezydentni makrofagi, NK stanice i T stanice, orphan receptor-gama t(ROR- $\gamma$ t+) CD3+CD4-CD8-IL-23R+ T stanice povezane s retinoinskom kiselinom se aktiviraju IL-23 proizvedenim od strane DC (39). Rezydentne  $\gamma\delta$  T stanice i urođene limfoidne stanice tipa 3 (ILC) oslobađaju citokine, tj. TNF i IL-17, koji povećavaju infiltraciju PMN-a. Štoviše, neposredna blizina između enteze i perientezalne koštane srži omogućuje regrutiranje upalnih stanica iz koštane srži, čime se pridonosi osteitisu sa stvaranjem koštanih erozija (30,36,39). U PsA-u je prisutan edem koštane srži i stanična infiltracija T-stanicama (CD4+, CD8+) i CD68+ makrofagima, kao i proliferirajućim fibroblastima (39,40).

Progresija upale iz izvanzglobnih struktura, tj. entezitisa tetive ekstenzora i upale peritetive, širi se na intraartikularnu upalu poprimajući oblik sinovitisa (36). PsA sinovitis je karakteriziran hiperplazijom sloja ovojnice s povećanim brojem sinoviocita i makrofaga sličnih fibroblastima, krivudavom hipervaskularnošću, prisutnošću hiperemičnih resica i subsinovijalnog infiltrata T stanica, B stanica, neutrofila, mastocita i monocita/makrofaga. Izdužene, proširene, grmolike i zavojite žile sugeriraju povećanu angiogenezu (39,41). Proangiogenetski čimbenici, tj. faktor rasta vaskularnog endotela (VEGF), TGF- $\beta$ , angiopoetin 2, prisutni su u sinovijalnoj tekućini u tijeku PsA (39,41). T stanice u sinovijalnoj tekućini uključuju i CD4+ IL-17+ i CD8+ IL-17+, s dominacijom potonjeg (39). Razina CD8+IL17+ korelira s aktivnošću i progresijom zglobnih promjena u PsA (42). CD8+IL-17+ T stanice u sinovijalnoj tekućini glavni su izvor IL-17, IL-2, IL-6, interferona- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) i IL-22 (37,43).

Dakle, sinovija u PsA ima visoku ekspresiju IL-17A kao i IL-17 receptora, gdje je IL-17A citokin izravno uključen u osteohondralnu destrukciju. Koncentracija IL-17 u serumu ostaje nepromijenjena u PsA, međutim broj stanica koje proizvode IL-17 je povećan (30,34).

Pregradnja kostiju, koja nije ograničena na destrukciju kostiju, već karakterizirana naknadnim stvaranjem nove kosti, jedinstvena je značajka PsA (34). Kod PsA, IL-17 povećava osteoklastogenezu, dok IL-22 potiče stvaranje nove kosti. Stoga je pravilna ravnoteža između IL-17, IL-22 i IL-23 neophodna za održavanje homeostaze kosti (44). Upečatljiva obilježja PsA su subhondralni perientezalni edem i difuzni koštani edem (39). Subentezijska kost u PsA predstavlja povećanu vaskularnost i hiperosteoklastične cistične i erozivne promjene (45). Fiziološki, homeostaza kosti održava se ravnotežom između osteoklasta, sposobnih za resorpciju kosti, i osteoblasta, odgovornih za formiranje kosti. U sustavnom upalnom stanju, stimulacija CD14+ monocita faktorom stimulacije kolonije makrofaga (M-CSF), TNF- $\alpha$  i receptorskim aktivatorom liganda nuklearnog faktora- $\kappa$ B (RANKL) dovodi do stvaranja prekursora osteoklasta (OCP) u perifernoj krvi. Dodatno, IL-23 i IL-17 neovisno potiču mijeloične stanice na stvaranje osteoklasta (46). U subhondralnoj kosti, spajanje receptorskog aktivatora nuklearnog faktora- $\kappa$ B (RANK), prisutnog na površini monocita/makrofaga, s RANKL-om, membranskim proteinom prisutnim na površini Th17 stanica, stimulira diferencijaciju monocita/makrofaga u osteoklaste. Aktivirani osteoklasti počinju lučiti enzime za razgradnju koštanog matriksa, tj. kiselu fosfatazu otpornu na tartrat (TRAP), matričnu metaloproteinazu 9 (MMP9) i katepsin K (CatK) koji resorbiraju mineraliziranu kost. Štoviše, na površini monocita receptor povezan s osteoklastima (OSCAR), nakon indukcije TNF- $\alpha$ , potencira djelovanje RANKL-a, čime se povećava osteoklastogeneza. RANKL također povećava aktivaciju T stanica i njihovu proizvodnju proupalnih citokina. To su mnogi citokini, uključujući TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-15, IL-17, IL-23, VEGF (39,40,46).

Kod PsA, IL-22 potiče proliferaciju ljudskih mezenhimalnih matičnih stanica (MSC) i njihovu diferencijaciju u osteoblaste (34). Inducira osteoproliferaciju u entezi i periostu putem STAT3 aktivacije na osteoblastima uzrokujući stvaranje nove kosti koja se očituje fuzijom perifernog zgloba, entezofitima, trnovima, ankilozom kao i sindezmoftima u aksijalnom skeletu i promjenama u sakroilijakalnim zglobovima (32, 44,45).

Mehanizmi odgovorni za stvaranje nove kosti kod PsA-a mogu biti rezultat aktivacije nekoliko signalnih putova, uključujući Wnt (signaliziranje poput tipa bez krila), BMP (koštani morfogogenetski protein) i signalni put Hedgehog. BMP potiče stvaranje osteoblasta stimulirajući ekspresiju osteogenih transkripcijskih faktora, kao što su RUNX2 i osterix (45). Ekspresiju BMP induciraju IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  (47). S druge strane, IL-17A inhibira diferencijaciju osteoblasta, inducirajući ekspresiju izlučenog Frizzled-Related Proteina 1 koji je inhibitor Wnt/ $\beta$ -catenin puta. Slično, TNF- $\alpha$  stimulira proizvodnju inhibitora puta Wnt/ $\beta$ -catenina, tj. sklerostina i Dickkopf-srodnog proteina 1 (DKK-1), koji su negativni regulatori koštane mase. Osteoprotegerin (OPG), ključni inhibitor osteoklastogeneze, je receptor mamac za RANK koji sprječava njegovo vezanje s RANKL i stoga, OPG sudjeluje u stvaranju nove kosti (34,48,49).

Proupalni citokini izlučeni tijekom psorijaze mogu stimulirati hondroците da proizvode destruktivne proteaze, što dovodi do gubitka proteoglikana, oštećenja kolagenskih snopova s popratnim otpuštanjem hrskavičnog oligomernog matričnog proteina (COMP). COMP, glikoprotein koji pripada obitelji trombospondina, jedna je od komponenti izvanstaničnog zglobno-hrskavičnog matriksa. Vjeruje se da povećana razina COMP u sinovijalnoj tekućini i serumu zagovara procese remodeliranja i popravka hrskavice. Sužavanje zglobnog prostora odražava stanjenje zglobne hrskavice (49,50). Povećana ekspresija COMP nalazi se ne samo u hrskavici već i u tetivama, entezama i ligamentima. Razaranje hrskavice kod PsA povezano je s pojačanom regulacijom TNF- $\alpha$  i naknadnom povećanom proizvodnjom matrične metaloproteinaze (MMP) iz makrofaga (37).

## 5. Klinička slika

John Moll i Verna Wright prvi su pružili dokaze iz epidemioloških, kliničkih, seroloških i radioloških studija koje su potvrdili povezanost između psorijaze i specifičnog oblika artritisa (51). Autori su definirali bolest kao upalni artritis koji se javlja u prisutnosti psorijaze, obično u odsutnosti reumatoidnog faktora u serološkom testu. Razlikuju 5 kliničkih podtipova kategoriziranih prema lokalizaciji zahvaćenosti zglobova: asimetrični oligoartritis s manje od 5 zahvaćenih zglobova; simetrični poliartritis koji zahvaća 5 ili više zglobova; aksijalna bolest, koja nalikuje ankilozantnom spondilitisu, ali s tipičnom asimetričnom upalom sakroilijačnih zglobova; arthritis mutilans – ekstremno teška onesposobljavajuća i deformirajuća varijanta s izraženom resorpcijom kosti ili osteolizom u šakama i stopalima; artritis distalnog interfalangealnog zgloba (DIP). Posljednji obrazac, koji zahvaća distalne interfalangealne zglobove šaka, stopala ili oboje, obično postoji zajedno s drugim podtipovima. Kriteriji Moll i Wright pokazali su se osjetljivima, osim ranih oblika PsA, ali bez specifičnosti. Obrasci mogu tijekom vremena prelaziti jedan u drugi, posebno oligoartritis u poliartritis i mijenjati se zajedno s tretmanima koji modificiraju bolest. Svaki obrazac može imati karakteristike koje se preklapaju s drugim reumatskim bolestima: reumatoidni artritis u simetričnim poliartikularnim bolestima, reaktivni artritis u oligoartikularnom obliku, ankilozantni spondilitis u aksijalnom obliku i osteoartritis u zahvaćenosti distalnog interfalangealnog zgloba.

Prvi simptomi psorijatičnog artritisa obično se javljaju u četvrtom desetljeću života, iako se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi. Prvo na što se bolesnici s psorijatičnim artritismom žale su bol i ukočenost zahvaćenih zglobova. Česta je jutarnja ukočenost kod polovice bolesnika koja traje pola sata pa čak i više. Ukočenost nastaje nakon dugotrajnog mirovanja i smanjuje se fizičkom aktivnošću. Opći simptomi poput umora, subfebrilne tjelesne temperature i/ili gubitka na tjelesnoj težini također se mogu očekivati. PsA je često destruktivnog karaktera i trajanjem bolesti razvijaju se kontrakture i deformacije zglobova, što u konačnici rezultira kroničnom funkcionalnom nesposobnošću.

Glavna obilježja kliničke slike su periferni artritis, aksijalna bolest, entezitis, daktilitis i zahvaćenost kože i noktiju (52). U dijela bolesnika prisutna su i druga obilježja SpA, tj. uveitis i upalna bolest crijeva, a od komorbiditeta osteoporoza, šećerna bolest,

pretilost, metabolički sindrom, nealkoholna masna bolest jetre, kardiovaskularna bolest, depresija i fibromialgija.

### **5.1. Periferni artritis**

Najčešći obrazac PsA je periferni artritis koji varira od asimetričnog oligoartritisa do simetričnog poliartritisa. Sam obrazac zahvaćenosti zglobova također se može promijeniti tijekom tijeka bolesti u pojedinca (53). Oligoartikularni periferni PsA dominira kod bolesnika sa kratkim trajanjem bolesti, dok je poliarartikularni prisutan kod bolesnika s dugotrajnom dijagnozom. Periferni psorijatični artritis karakterizira asimetrično zahvaćanje zglobova te zahvaćenost manjeg broja zglobova u ranijoj fazi bolesti što ga razlikuje od reumatoidnog artritisa. Upalne promjene mogu zahvatiti bilo koji zglob, ali ipak češće zglobove stopala, koljena, gležnjeve, šake, ramena, a rjeđe zglob kuka. Simptomi i klinički znakovi artritisa su bol, otekline, promjena boje kože i ukočenost. Također, periferni PsA karakteriziraju i upala distalnih interfalangealnih zglobova (DIP) kao i artritis mutilans. Upala DIP zglobova pojavljuje se kod 8-16% oboljelih, te se vjerojatnost da će se pojaviti povećava proporcionalno s dužinom trajanja bolesti. Upala DIP zglobova nerijetko je udružena s daktilitisom i distorfijom noktiju. U rjeđim slučajevima erozivni artritis uzrokuje potpunu resorpciju u cijeloj falangi što dovodi do mutilirajućeg artritisa. Artritis mutilans može biti prisutan kod dugotrajnog tijeka bolesti i to u 5% slučajeva (54,55). Periferni artritis može biti praćen aksijalnom bolešću.

### **5.2. Aksijalna bolest**

Jutarnja ukočenost u donjem dijelu leđa koja traje više od 30 minuta, smanjena pokretljivost i umor, bol u leđima ili stražnjici osobito noću koja popušta na razgibavanje česta su obilježja PsA, a ukazuju na upalnu križobolju posljedično zahvaćanju aksijalnog skeleta. Zahvaćanje aksijalnog skeleta odnosno tegobe ne podudaraju se uvijek s radiografskim promjenama kralježnice i sakroilijakalnih zglobova. Simptomi bolesti su bol upalnog karaktera u sakroilijakalnim zglobovima, cervikalnom,

torakalnom i lumbalnom dijelu kralježnice koja budi bolesnika tijekom noći, pogoršava se u mirovanju, a smanjuje se povećanjem aktivnosti i dobro reagira na nesteroidne antireumatike.

Učestalost aksijalne bolesti procijenjena je između 5% i 36% od ukupnog broja oboljelih od PsA. Ovaj raspon je tako velik zbog različitih kriterija definiranja bolesti, ali i širokog spektra simptoma koji opisuju ovaj tip bolesti. Uključenost kralježnice može imati više simptoma ili može biti ograničena može samo jednim predjelom kralježnice, sakroileitis može biti odsutan ili asimptomatičan, a simptomi vezani uz periferni PsA mogu često zasjeniti ove vezane uz upalne procese na kralježnici. Radiološke značajke su promjenjive i često korisne za razlikovanje aksijalne PsA od ankilozantnog spondilitisa (AS). Sakroileitis je najčešće unilateralan ili bilatelaran, asimetričan, osifikacije kralježnice često diskontinuirane i masivnije (tzv. parasindezmofiti umjesto tipičnih sindezmodita u AS). Dakako, uspoređujući s AS, gubitak pokretljivosti kralježnice kod PsA je nepravilnija jer je širenje upalnog procesa na kralježnici u smjeru kaudalno-kranijalno u većini slučajeva odsutno.

Prema mnogim istraživanjima, zaključeno je da aksijalni PsA ima bolju prognozu te manja funkcionalna oštećenja u usporedbi s AS (54,55).

### **5.3. Entezitis**

Entezitis, upala vezivnog tkiva na pripoju tetive ili ligamenta za kost, česta je manifestacija koja se javlja u do 60% bolesnika s PsA (56). Prevladava shvaćanje da je u PsA, za razliku od RA primarno sjelo bolesti enteza, tj. entezitis sa sekundarnim širenjem upale u sinoviju (57). Kao što su slikovne studije pokazale, entezitis dugo vremena prethodi kliničkim znakovima i simptomima PsA s izloženošću mikrotraumama i mehaničkom stresu u genetski predisponiranih pojedinaca i može biti asimptomatski u ranoj fazi PsA (58). Pacijenti mogu imati entezitis kao jedinu prezentaciju PsA bez dokaza artritisa. Gisoni i sur. pokazali su ultrazvukom enteza da je entezitis češći nego što je klinički očit (supklinički entezitis) i da češće zahvaća bolesnike s PsO nego zdravu populaciju (59). Entezitis može zahvatiti Ahilovu tetivu, plantarnu fasciju, patelu, veliki trohanter, ilijačni greben, epikondile lakta i koljena, inserciju supraspinatusa, no mogu biti zahvaćene i druge tetive. Entezitis u distalnim interfalangealnim zglobovima povezan je s psorijatičnom distrofijom ploče nokta (58).



Češće su zahvaćeni donji ekstremiteti. Osjetljivost nad entezom rijetko praćena oteklinom može uzrokovati intenzivnu bol. Smatra se da je ozbiljnost entezitisa marker proliferativnih i erozivnih značajki, kao što su ankiloza zglobova, artritis mutilans i periostitis (36).



Slika 2. Entezitis Ahilove tetive (uz dopuštenje prof.dr.sc. Nadice Laktašić Žerjavić)

#### 5.4. Daktilitis

Daktilitis ili manifestacija poznata kao “kobasičast prst” drugi je zaštitni znak PsA koji pogađa 16-48% pacijenata u nekom trenutku njihove bolesti i klasično se predstavlja kao povezanost distalnog i proksimalnog interfalangealnog artritisa s fleksornim tenosinovitisom i entezitisom koji češće zahvaća nožni prst nego prst na šaci (60,61). Upala cijelog prsta može imati akutni tijek s otokom, bolom, crvenilom prsta ili kronični s otokom, ali bez crvenila (62). Daktilitis se dugo vremena smatrao glavnim obilježjem psorijatičnog artritisa. Daktilitis je obilježen difuznom oteklinom cijelog prsta zbog upale DIP zglobova, proksimalnih interfalangealnih (PIP) i metakarpofalangealnih ili metatarzofalangealnih zglobova, afekcije tetivne ovojnice fleksora i mekog tkiva prstiju. Svakom novom epizodom te manifestacije strukture zgloba sve više gube svoju stabilnost i funkciju, te naposljetku uzrokuju još veće ograničenje pokreta. Daktilitis se smatra pokazateljem težine i progresije PsA. Ova izvanzglobna manifestacija primarno se dijagnosticira kliničkim pregledom, ali se može potvrditi i primjenom ultrazvuka i magnetske rezonance (54).



Slika 3. Daktilitis i promjene na noktima

(uz dopuštenje prof.dr.sc. Nadice Laktašić Žerjavić)

### **5.5. Promjene na koži i noktima**

U 85% pacijenata, kožne promjene prethode artritisu oko 10 godina, stavljajući dermatologe u "privilegirani položaj" da rano prepoznaju psorijatični artritis. S druge strane, čak 15% pacijenata s psorijazom ima nedijagnosticiran artritis, što ima ozbiljne posljedice na dugoročni ishod bolesnika (63). Sam tijek psorijaze može biti vrlo varijabilan, od kroničnog sa stalno prisutnim promjenama do akutnog s brzim nastankom i progresijom. Temeljna promjena u psorijazi je eritematozna, oštro ograničena papula prekrivena srebrno-bijelim ljuskama ispod koje se nalazi sitno točkasto krvarenje koje nastaje iz kapilara. Više je tipova psorijaze: vulgarna, inverzna, eruptivna i generalizirana pustularna psorijaza, palmoplantarna pustuloza i eritrodermija. Najčešća je vulgarna psorijaza (psoriasis vulgaris) (64). Predilekcijska mjesta na kojima se promjene pojavljuju su: ekstezorne površine laktova i koljena, vlasište, lumbosakralno područje i periumbilikalna regija.

Za procjenu težine promjena na koži koristi se indeks PASI (65). To je danas najčešće korištena mjera u svakodnevnoj kliničkoj praksi koja prilikom procjene u obzir uzima postotak površine kože zahvaćene psorijatičnim promjenama (Area) i stupanj njihove težine (Severity). Vrednuje se stupanj crvenila, debljina psorijatičnog plaka i ljuškanja na skali od 0 do 4 (0 – odsutnost promjene, 1- blagi, 2 – umjereni, 3 – teži, 4 – najteži oblik bolesti). Ove vrijednosti se određuju posebno za određene dijelove kože tijela: glava, trup, ruke i noge, te se na kraju zbrajaju. Zatim se ti pojedinačni rezultati množe 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. Na kraju, dobiveni iznosi se zbrajaju kako bi se dobio konačan rezultat. Minimalna vrijednost PASI-a je 0 i označava stanje bez bolesti, a maksimalna 72, pri čemu treba napomenuti da već PASI vrijednost iznad 10 označava tešku psorijazu (66).



Slika 4. Promjene na koži  
(uz dopuštenje prof.dr.sc. Nadice Laktašić Žerjavić)

Karakteristične distrofične promjene na noktima nalazimo u 50% bolesnika s psorijazom, a postotak je puno veći u bolesnika s psorijatičnim artritismom. Tipične promjene noktiju su: brazdanje i stvaranje punktiformnih udubina na površini nokta, oniholiza (odvajanje ploče nokta od podloge), žuto-narančaste subungualne diskoloracije („uljne“ mrlje) i distrofija (67). Promjene koje nastaju obično počinju od distalnog ili lateralnog ruba i šire se prema korjenu nokta. Opsežnost promjena na noktima korelira i s težinom kožnih promjena i s težinom zglobne bolesti (68).

Kod bilo kakvih promjena na noktima u kliničkoj procjeni danas se najčešće koristi NAPSI test gdje je nokat topografski podijeljen na četiri kvadranta koja se vrednuju jednim bodom ako postoje promjene na nokatnoj ploči i dodatno još jednim bodom ako su promjene prisutne na nokatnoj matici (matriksu) sukladno kvadrantu na kojem se nalaze. Maksimalan broj bodova po noktu je 8, odnosno 160 bodova ako se uzmu u obzir nokti na donjim i gornjim ekstremitetima (69).



Slika 5. Promjene na koži i noktima

(uz dopuštenje prof.dr.sc. Nadice Laktašić Žerjavić)

## 6. Dijagnoza i procjena aktivnosti i težine bolesti

Biološki markeri (biomarkeri) su objektivni i korisni markeri za dijagnozu i procjenu promjena u fiziološkom statusu (70). Do danas nisu identificirani biomarkeri specifični za PsA. U PsA je obično negativan test na reumatoidni faktor (RF), što ga razlikuje od reumatoidnog artritisa (RA), najčešćeg oblika upalnog artritisa (71). No, utvrđeno je da se RF može naći u 5 do 13% pacijenata s PsA. Također, prijavljeni su mnogi kandidati za biomarkere s potencijalnom korisnošću u PsA (71), kao što su povišena brzina sedimentacije eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP) i serumski amiloid A akutne faze (A-SAA), koji su svi nespecifični upalni markeri koji su također povišeni kod RA i drugih oblika artritisa. Neki citokini su povišeni u sinovijskoj tekućini kod PsA s poliarтикуlarnom zahvaćenošću u usporedbi s onima s monoartikularnom zahvaćenošću, kao što su interleukin (IL)-1, IL-12p40, interferon alfa, IL-15 i kemokin ligand 3, što bi moglo razlikovati PsA bolesnike s poliarтикуlarnom zahvaćenošću od onih s oligoartikularnom zahvaćenošću (71).

Razine S100A8/S100A9 (kalgranulina) su povišene u bolesnika s visokom aktivnošću bolesti, koja se smanjuje liječenjem metotreksatom sa smanjenim brojem otečenih zglobova, Richiejevim zglobnim indeksom i rezultatom aktivnosti bolesti (72). Vaskularni endotelni faktor rasta i angiopoetin-2 su angiogenetski markeri koji predviđaju oštećenje zglobova u RA, a njihove su razine više u PsA nego u RA, što također predviđa oštećenje zglobova u PsA (73). Radiografska progresija bolesnika s PsA korelira s razinama čimbenika stimulacije kolonije makrofaga i receptorskog aktivatora liganda nuklearnog faktora kappa B (74).

Mnoge molekule su pokazale razlike u prevalenciji psorijaze i PsA, ali većina, čak i ako je uključena u patofiziologiju, ne mora biti uključena u patogenezu, pokazujući samo vrlo nisku korelaciju s bolešću. Molekule HLA jedine su molekule koje su identificirane kao čimbenici rizika za PsA (13).

Trenutno neidentificirani epigenetski markeri mogu se koristiti za razlikovanje psorijaze od PsA. IL-22 je jedan od takvih kandidata čije se razine metilacije kod pacijenata samo s kožnim simptomima i onih s kožnim i zglobnim promjenama mijenjaju (75).

Metode oslikavanja osjetljivije su od kliničkog pregleda u dijagnostici sinovitisa i entezitisa, kao i procjeni upalne aktivnosti u PsA. Uključivanje slikovnih modaliteta u procjenu i ranu intervenciju PsA može biti korisno za sprječavanje trajne invalidnosti. U ranom PsA-u javljaju se upalne promjene u mekom tkivu i koštanoj srži koje se ne mogu detektirati običnom rendgenskom snimkom (76).

Radiološke promjene su vidljive na šakama i stopalima i karakteristične su za PsA. Najistaknutije su koštane erozije na rubnim dijelovima zglobova koje se mogu širiti cijelom zglobnom površinom i na taj način proširiti zglobni prostor. Osim toga, mogu se širiti i od zglobnog prostora što dovodi do erozije enteza. Uz erozije su uvijek prisutne i proliferativne koštane promjene, a koštana mineralizacija je očuvana i kada erozivne promjene uznapreduju.

Dijagnostički ultrazvuk i MRI osjetljivi su i korisni alati za otkrivanje upalne bolesti zglobova (77,78,79). Ultrazvuk se često koristi za procjenu artritisa i entezitisa. Nedavna istraživanja Zabottija i sur. (80) otkrila su da pacijenti s psorijazom i artralgijom (PsOAr) imaju veći rizik od razvoja PsA, s većim pozitivnim ultrazvučnim nalazima tenosinovitisa, koji nije bio u korelaciji s razvojem PsA u longitudinalnom ispitivanju. Ultrazvučno utvrđen aktivni entezitis bio je povezan s progresijom bolesti do PsA.

Otkriveno je da je do polovice asimptomatskih bolesnika s psorijazom pokazalo subkliničku sinovijalnu ili entezijsku upalu (81). Najvažniji ultrazvučni nalaz koji upućuje na rani PsA je entezitis metakarpofalangealnih (MP) zglobova i proksimalnih interfalangealnih (PIP) zglobova šake (80). Dijagnoza aksijalne bolesti može zahtijevati MRI, dok se entezitis može vizualizirati pomoću MRI i ultrazvuka (82). Dinamički MRI može biti klinički korisna mjera sinovijalne upale. Periferna kvantitativna kompjutorizirana tomografija visoke rezolucije (HRpQ-CT) je tehnika koja se uglavnom koristi za dijagnozu i procjenu progresije bolesti u kliničkim studijama (83).

Snimanje fluor-18 fludeoksiglukozom (18 F-FDG) pozitronskom emisijskom tomografijom (PET)/CT zgloba i šake visoke razlučivosti moguće je u skupinama bolesnika s RA ili PsA i može pružiti mjerljive mjere aktivnosti bolesti, no nije dio svakodnevne kliničke prakse (84,85). Osim toga, objavljeno je da je 18 F-FDG PET/CT moćan alat za otkrivanje supkliničkog artritisa u bolesnika s PsA i/ili PsO (86). Budući da se PsA u velikom postotku javlja kod bolesnika s psorijazom, važno je educirati dermatologe kako bi se na vrijeme posumnjalo na PsA i uputilo bolesnika reumatologu.



Međunarodna skupina reumatologa predložila je kriterije Klasifikacije psorijatičnog artritisa (CASPAR) 2006. godine, koji ostaju trenutačni reprezentativni kriteriji temeljeni na rezultatima velike prospektivne studije (87). CASPAR (**C**IASiffication of **P**soriatic **A**Rthritis) kriteriji razvijeni su za korištenje u kliničkim istraživanjima i imaju specifičnost od 98,7% te osjetljivost od 91,4%. Visoka osjetljivost i specifičnost sugeriraju da se također može koristiti kao dijagnostički kriterij za PsA. Od početnog razvoja CASPAR kriterija, provedene su mnoge studije kako bi se utvrdila njegova učinkovitost kao kriterija, ali i kao dijagnostičkog alata, što je rezultiralo čestom upotrebom CASPAR kriterija u raznim kliničkim studijama PsA (88,89,90).

Pacijent zadovoljava CASPAR kriterije ako uz upalnu bolest zglobova, kralježnice ili enteza ima barem 3 boda iz kategorija navedenih u tablici 1. (91):

Tablica 1. CASPAR klasifikacijski kriteriji za PsA

1. sadašnja psorijaza	Trenutno prisutne promjene vlasništva ili kože prema procjeni dermatologa ili reumatologa	2 boda
2. osobna anamneza psorijaze	Anamneza psorijaze prema navodu bolesnika, obiteljskog liječnika, dermatologa ili reumatologa	1 bod
3. obiteljska anamneza psorijaze	U rođaka prvog i drugog koljena prema navodu bolesnika	1 bod
4. tipične promjene na noktima (oniholiza, udubine, hiperkeratoza)	Prema trenutnom pregledu	1 bod
5. trenutni daktilitis ili anamneza daktilitisa	Oteklina cijelog prsta na trenutnom pregledu ili zabilježena u nalazu reumatologa	1 bod
6. negativan reumatoidni faktor	ELISA, nefelometrija (isključena Latex metoda)	1 bod
7. periartikularno stvaranje nove kosti	Neoštre/loše definirane osifikacije blizu rubova zgloba (isključeni osteofiti) na radiogramu šaka i stopala	1 bod

*prilagođeno prema Taylor W. Arthritis Rheum. 2006; 54: 2665-73.*

U procjeni aktivnosti bolesti najčešće se koristi indeks DAPSA (eng. Disease Activity in Psoriatic Arthritis) koji uključuje procjenu broja bolnih i otečenih zglobova na 66/68 zglobnom uzorku, vrijednost CRP-a, te bolesnikovu procjenu aktivnosti bolesti i boli vizualnom analognom skalom (VAS) u rasponu od 0 do 10. Vrijednost indeksa: 0-4 remisija, 5-14 niska aktivnost bolesti, 15-28 umjerena aktivnost bolesti, >28 visoka aktivnost bolesti (92)

Grupa za istraživanje i procjenu PsO i PsA (GRAPPA) zajedno s međunarodnim konsenzusom Mjere ishoda u reumatologiji (OMERACT) doveli su do važnog napretka u razvoju i validaciji instrumenta za mjerenje aktivnosti bolesti kod PsA. Razvili su temeljni skup ishoda (COS) za PsA koje treba mjeriti i prijaviti u svim kontroliranim randomiziranim ispitivanjima. Ažurirani PsA COS odobrio je OMERACT u svibnju 2016. i uključuje slijedeće obvezne domene: aktivnost mišićno-koštane bolesti, aktivnost kožne bolesti, bol, bolesnikova opća ocjena aktivnosti, fizička funkcija, zdravstvena kvaliteta života, umor i sustavna upala. Četiri domene (sudjelovanje, ekonomski trošak, strukturalna oštećenja i emocionalno blagostanje) smatrane su važnima, ali ne i obveznima, a četiri (spavanje, neovisnost, ukočenost i teret liječenja) stavljene su u „dnevni red istraživanja“ (93).

Za procjenu funkcionalnog statusa za perifernu bolest koristi se funkcionalni upitnik HAQ (engl. HAQ – Health assessment questionnaire) (94). Upitnik se sastoji od 20 pitanja koja pokrivaju 8 područja u obavljanju svakodnevnih aktivnosti: odijevanje, njega, ustajanje, hodanje, hranjenje, dohvaćanje i obavljanje kućanskih poslova i sl. Upitnik uključuje i određena pomagala ili uređaje koji služe za pomoć. Pacijenti ocjenjuju stupanj težine izvođenja aktivnosti tijekom proteklog tjedna na skali od 0 do 3 (0 – normalno obavljanje aktivnosti, 3 – potpuna nemogućnost izvođenja aktivnosti) (95).

Za aksijalnu bolest se koristi upitnik BASFI (engl. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), koji se sastoji od 10 pitanja, od kojih prvih 8 odražavaju ograničenja u ciljanim svakodnevnim aktivnostima vezano uz strukturalne promjene lokomotornog sustava (stajanje, promjena položaja, okretanje, penjanje uz stepenice i sl.), a zadnja 2 se odnose na ograničenja u ukupnoj svakodnevnoj aktivnosti. Pitanja se odnose na poteškoće obavljanja aktivnosti prethodnog mjeseca i svaka stavka se ocjenjuje na ljestvici od 0 do 10. Što je veći ukupni zbroj, to je značajniji funkcionalni deficit (96).



Kako je umor značajan dio kliničke slike različitih kroničnih bolesti, tako u procjeni umora u PsA može se koristiti i FACIT-F indeks (engl. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue), koji je primarno razvijen za procjenu umora u bolesnika s malignim bolestima. Sastoji se od 13 tvrdnji i bolesnik procjenjuje u kojoj su mjeri te tvrdnje istinite u odnosu na razdoblje od prethodnih tjedan dana. Ocjenjuje se petostupanjskom Likertovom skalom (0 – 4). Ukupan zbroj iznosi 0 do 52 i što je veći to je umor izaženiji (97).

Stupanj boli se može ispitati pomoću vizualno-analogne skale (VAS). VAS je linija duljine 10 cm s vrijednostima od 0 do 10, gdje 0 predstavlja stanje bez boli, a 10 stanje najveće moguće boli. Pacijenti na liniji označavaju jačinu boli koju su osjećali tijekom proteklog tjedna i na temelju toga liječnik određuje stupanj boli. Istraživanja su pokazala da bolesnici s PsA imaju više vrijednosti dobivene upitnikom u odnosu na opću populaciju, ali opet ne tako visoke kao bolesnici s RA (98).

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. Stoga se u kliničkoj praksi najčešće upotrebljava generički upitnik, SF-36 (the Medical Outcome Survey Short Form 36), koji 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 brojevi označavaju bolju kvalitetu života. SF-36 upitnik je koristan i specifičan jer se može primijeniti i za procjenu kvalitete života kod drugih kroničnih bolesti (99).

## 7. Liječenje

Liječenje PsA se sastoji od specifičnog liječenja kožne i mišićno-koštane bolesti te uključuje multidisciplinarni tim koji se sastoji od reumatologa, dermatologa, specijalista fizikalne medicine, fizioterapeuta, radnog terapeuta, medicinske sestre, dijetetičara i prema potrebi dugih stručnjaka. Rani početak liječenja utječe na povoljan ishod bolesti i poboljšava kvalitetu života, a obzirom na heterogenost kliničke slike terapijski pristup mora biti individualan i sveobuhvatan. Liječenje bolesnika s PsA uključuje funkcionalno liječenje, farmakološko i nefarmakološko liječenje (konzervativno i kirurško). Kirurško liječenje se uglavnom odnosi na sinovijektomiju te na ugradnju endoproteza u uznapredovalim stadijima bolesti (100).

### 7.1. Farmakološka terapija

Zakašnjela dijagnoza PsA i, stoga, odgođeno liječenje, može rezultirati razvojem ekstra- i intraartikularnih promjena čak i prije nego što se uoče prvi klinički znakovi. Stoga će rana farmakološka intervencija, koju preporučuje Europska liga protiv reumatizma (EULAR), vjerojatno spriječiti ireverzibilne promjene kostiju i hrskavice (101,102).

NSAID, posebno naproksen i inhibitori COX-2, zbog nižih kardiovaskularnih i gastrointestinalnih nuspojava, prva su linija liječenja PsA s mišićno-koštanim manifestacijama (101-103). Prilično su učinkoviti u liječenju aksijalnog i perifernog entezitisa, međutim, kod aktivnog PsA-a, tj. artritisa/sinovitisa u više zglobova ( $\geq 5$ ), strukturalnih radiografskih promjena zglobova s relevantnim izvanzglobnim manifestacijama i povišenim krvnim upalnim markerima ili daktilitisom, ne preporučuje se njihova primjena dulja od 3 mjeseca (102,103). Kada su ti znakovi prisutni, mora se odmah započeti s konvencionalnim sintetičkim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (eng. *Disease-modifying antireumathic drugs* - DMARDs).

Metotreksat (MTX) je prva terapija izbora, osobito u bolesnika s perifernim PsA uz zahvaćanje kože (104). Američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) i Europska agencija za lijekove (EMA) odobrila je MTX za upotrebu kod teške psorijaze (koja je

često povezana s PsA) i reumatoidnog artritisa (RA), a često se koristi za liječenje PsA, usprkos nedostatku dokaza u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima (RCT). Pincus T i sur. (105) raspravljali su o kliničkim ispitivanjima utjecaja MTX-a na PsA i sugerirali da su previsoke ili preniske doze upotrebe MTX-a, nedovoljna stratifikacija pacijenata ili nedovoljna statistička snaga za otkrivanje razlika u starim kliničkim ispitivanjima uzrokovali nedostatak dokaza o MTX-u. MTX se intenzivno koristio za liječenje pacijenata s PsA-om prije nego što su se pojavili biološki lijekovi, iako nije bio odobren u Japanu prije ožujka 2019. godine (106). Štetni učinci, uključujući toksičnost za jetru i supresiju hematopoeze, nedostaci su ovog lijeka, no klinička iskustva su da se lijek općenito dugoročno dobro podnosi.

Primjena drugih konvencionalnih sintetskih DMARDs (csDMARDs), uključujući sulfasalazin (SSZ), leflunomid (LFL) i ciklosporin A, razmatra se u bolesnika u kojih je metotreksat kontraindiciran ili neučinkovit. Leflunomid, selektivni inhibitor sinteze pirimidina sa svojstvom da inhibira aktivaciju i proliferaciju T-stanica također je pokazao da poboljšava zglobne i kožne simptome PsA (iako s manjom učinkovitošću na koži) (104). Leflunomid se pokazao učinkovitim u nekoliko randomiziranih dvostruko slijepih placebo kontroliranih studija PsA, za razliku od MTX-a (107,108).

Preporuke EULAR-a za liječenje PsA preporučuju csDMARDs (MTX i LFL) za periferni artritis s poliartikularnim zahvaćanjem, monoartritis ili oligoartritis s lošim prognostičkim čimbenicima kao što je strukturalno oštećenje, visoke vrijednosti SE i CRP, daktilitis ili zahvaćenost noktiju (104). U bolesnika s PsA s aksijalnim zahvaćanjem ili teškim entezitisom, kao i u onih u kojih su csDMARDs neučinkoviti, treba primijeniti biološke DMARDs (bDMARDs) ili ciljane sintetske DMARDs (tsDMARDs) (30,102,103).

## **7.2. Biološki lijekovi i ciljani sintetski lijekovi**

Bolje razumijevanje genetskih, epigenetskih i imunoloških čimbenika uključenih u patogenezu PsA pridonosi razradi specifično ciljanih terapija. Uvođenje bDMARDs i tsDMARDs u PsA značajno je poboljšalo funkcionalni status, prognozu bolesti i kvalitetu života bolesnika.

Budući da je TNF- $\alpha$  ključni citokin u patogenezi PsA, njegovi antagonisti su dokazano učinkoviti u perifernom artritisu, entezitisu, daktilitisu i aksijalnoj bolesti (sakroileitis, spondilitis) uz povoljan učinak i na PsO. Pet TNF- $\alpha$  inhibitora i njima biosličnih lijekova tj. etanercept, adalimumab, golimumab, infliksimab i certolizumab pegol, koristi se u liječenju PsA (44). Svi osim etanercepta djeluju na uveitis i na upalnu bolest crijeva. Inhibitori TNF- $\alpha$  mogu smanjiti infiltraciju T stanica i makrofaga u sinoviju, također su sposobni smanjiti razinu Th17 u sinovijalnoj tekućini i zatim uzrokovati odljev Th17 iz sinovije u limfne čvorove i krvotok. Oni također smanjuju razinu cirkulirajućih stanica OCP u bolesnika s erozivnim PsA (31,40). U razvijenom PsA, TNF- $\alpha$  inhibitori usporavaju napredovanje strukturalnog oštećenja zgloba i smanjuju resorpciju kosti, ali ne sprječavaju stvaranje nove kosti (44). Inhibitori TNF- $\alpha$  povećavaju rizik od infekcije (posebice od reaktivacije latentne tuberkuloze, te od ozbiljnih infekcija i oportunističkih infekcija). Prednost im je što su to jedini bDMARDs koji se smiju primjenjivati u prvom tromjesečju trudnoće, a certolizumab pegol i u cijeloj trudnoći.

Prepoznavanje bitne uloge osi IL-23/Th17 u patogenezi PsA dovelo je do razvoja bioloških lijekova koji ciljaju IL-23 i IL-17. Ustekinumab, monoklonsko protutijelo protiv p40 podjedinice IL-12 i IL-23, uz snažno djelovanje na PsO pokazalo se učinkovitim i u liječenju PsA uz simptomatsko i radiografsko poboljšanje. Inhibicija IL-12/IL-23 u PsA je učinkovita kod perifernog artritisa, entezitisa, daktilitisa kao i kod psorijatičnih promjena na koži i noktima (44,46). Guselkumab, risankizumab i tildrakizumab tri su monoklonska protutijela koja ciljaju p19 podjedinicu IL-23, od kojih su guselkumab i risankizumab odobreni za liječenje PsA i PsO dok je tildrakizumab odobren za liječenje PsO. Inhibitori IL-23 pokazali su poboljšanje zglobnih i kožnih simptoma kao i inhibiciju radiografske progresije u bolesnika s PsA (30,34,45).

Primjena sekukinumaba i iksekizumaba, anti-IL-17 lijekova odobrena je za liječenje PsA uz povoljan učinak na sve kliničke manifestacije mišićno-koštane bolesti (arthritis, daktilitis, entezitis, spondilitis) uz bolji učinak na psorijazu kože i noktiju u odnosu na TNF- $\alpha$  inhibitore i čini se bolji sigurnosni profil. Valja napomenuti da nema dokaza o učinkovitosti anti-IL-17 lijekova na uveitis i da postoje podaci koji ukazuju da ovi lijekovi mogu pogoršati upalnu bolest crijeva. Anti-IL-17 lijekovi sprječavaju sužavanje zglobnog prostora i erozije kostiju te u većoj mjeri sprječavaju stvaranje nove kosti u odnosu na TNF- $\alpha$  inhibitore (44). Brodalumab humano monoklonsko protutijelo koje se veže na ljudski IL-17RA i blokira biološke aktivnosti proinflamatornih citokina IL-

17A, IL-17F, IL-17A/F heterodimera, IL-17C i IL-17E, odobren je od strane EMA za liječenje PsO. Studije ukazuju da pogoduje poboljšanju entezitisa, daktilitisa i sprječava radiografsku progresiju u PsA. Kako IL-17F ima važnu ulogu u kroničnoj upali tkiva, bimekizumab, koji je monoklonsko protutijelo sposobno neutralizirati i IL-17A i IL-17F, odobren je za liječenje PsO, a vrlo je obećavajući lijek u liječenju upalnog artritisa (44,45,109).

Ciljani sintetski DMARDs su male molekule koje moduliraju proupalne intracelularne putove, kao što su intracelularni enzim fosfodiesteraza (PDE), transkripcijski faktor Janus kinaze (JAK) i transduktor signala aktivatora transkripcije (STAT).

Apremilast je oralna, sintetička mala molekula koja inhibira fosfodiesterazu 4 (PDE4) i posljedično smanjuje ekspresiju IL-2, TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-17, IL-23, istodobno povećavajući sintezu IL-10. Apremilast je povezan s umjerenim poboljšanjima kod entezitisa, daktilitisa, psorijaze, fizičke funkcije i kvalitete života u PsA, no ne djeluje na aksijalni oblik bolesti.

Najnovija grupa lijekova koja je odobrena za liječenje PsA i PsO su JAK inhibitori koju spadaju u skupinu tsDMARDs. Identifikacija osi JAK/STAT koja regulira unutarstanično signaliziranje citokina pridonijela je razvoju oralnih inhibitora unutarstaničnih tirozin kinaza. JAK inhibitori sprječavaju aktivnost jednog ili više JAK-ova (JAK-1, JAK-2, JAK-3, Tyk-2). U liječenju PsA odobreni su tofacitinib i upadacitinib. Budući da su citokini uključeni u entezitis, sinovijalnu upalu, resorpciju kostiju, a JAK inhibitori blokiraju intracelularnu signalizaciju brojnih citokina, učinkoviti su u liječenju ne samo PsA već i drugih autoimunskih bolesti (reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis, PsO, ulcerozni kolitis). Za razliku od TNF- $\alpha$  inhibitora i IL-17 inhibitora JAK inhibitori imaju više nuspojava (veći rizik od infekcije, rizik od duboke venske tromboze i tromboembolije te pojave herpes zostera) i za razliku od TNF- $\alpha$  inhibitora ne smiju se primjenjivati u trudnoći. Tofacitinib, oralni inhibitor JAK3, JAK1 i JAK2, inhibira ekspresiju STAT3 i STAT1, čime inhibira IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, IL-15, IL-21, IL-23 i proizvodnju IFN- $\gamma$ . Drugi tsDMARD-ovi koji ciljaju JAK/STAT signalizaciju su u evaluaciji u kliničkim ispitivanjima (JAK1 i JAK2, inhibiraju ekspresiju STAT3 i STAT1, čime inhibiraju proizvodnju IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, IL-15, IL-21, IL-23 i IFN- $\gamma$ ). Rezultati ispitivanja faze II (EQUATOR) dokazuju učinkovitost i dobru podnošljivost filgotiniba kod PsA (za sada je odobren za liječenje RA i ulceroznog kolitisa), dok rezultati studije

SELECT-PsA pokazuju značajno poboljšanje simptoma kod pacijenata s PsA liječenih upadacitinibom u odnosu na placebo (34). Intracelularni signalni putovi osteoklasta su obećavajući novi terapijski ciljevi u PsA (34).

### **7.3. Nefarmakološka terapija**

Psorijatični artritis (PsA) je bolest koja zahvaća sve zglobove, kako periferne zglobove šaka i stopala tako i velike zglobove uključujući i korijenske zglobove (ramena i kukova). Također zahvaća enteze (hvatišta tetiva i ligamenata), te aksijalni skelet u obliku sakroileitisa i entezitisa kralježnice. Posljedično artritisu zglobovi su bolni, otečeni, dugotrajno zakočeni ujutro uz postepen razvoj erozija zglobnih tijela, deformacija i ireverzibilnog oštećenja funkcije zgloba. Promjene na kralježnici dovode do bolova i dugotrajne jutarnje zakočenosti kralježnice uz postepeni i progresivni gubitak pokretljivosti kralježnice. Daktilitis i entezitis također uzrokuju bolove i značajno otežavaju svakodnevno funkcioniranje. Osnovni ciljevi terapijskih vježbi su: uspostavljanje, održavanje ili povećavanje opsega pokreta kralježnice i zglobova, očuvanje i poboljšanje snage i izdržljivosti mišića kao dinamičkih stabilizatora zglobova i kralježnice, poboljšanje koordinacije pokreta, poboljšanje držanja, prevencija ili korekcija deformiteta što sve dovodi do umanjenja bolova, umora, poboljšanja funkcionalnog statusa i kvalitete života. Kod provođenja kineziterapije kombiniraju se terapijske i rekreacijske vježbe. Terapijske vježbe su ciljane vježbe individualno prilagođene ovisno o kliničkoj slici u pojedinog pacijenta, tj. usredotočene su na zahvaćene zglobove, enteze ili kralježnicu. Rekreacijske vježbe su aerobne vježbe koje poboljšavaju opću kardiovaskularnu izdržljivost, povoljno djeluju na umor, depresiju i kvalitetu života te poboljšavaju metabolički profil i umanjuju kardiovaskularni rizik (110).

### **7.3.1. Hidroterapija**

U hidroterapiji koristi se sila uzgona za rasterećenje zglobova, hidrostatski tlak za stabilizaciju zglobova te temperatura vode za termalni učinak. Vježbe u vodi koriste se kako bi se poboljšala cirkulacija, mišićna snaga, povećala fleksibilnost i opseg pokreta, te za smanjenje boli i mišićnog spazma (111). Vježbe u vodi sa 1/2 ili 1/3 brzine imaju isti učinak na metaboličku izmjenu kao i vježbe na suhom u punoj brzini. Također, hidroterapija omogućuje provođenje vježbi uz rasterećenje zglobova. Hidroterapija kod bolesnika oboljelih od PsA ima veliko značenje, jer povećava pokretljivost cijeloga tijela i smanjuje se i otklanja ukočenost zglobova, smanjuje se bol, te povoljno utječe na opće tjelesno i psihičko zdravlje.

### **7.3.2. Termoterapija i krioterapija**

Uz kineziterapiju termoterapija i krioterapija najčešće su korištene metode fizikalne terapije u upalnim reumatskim bolestima uključivo i PsA. Termoterapija je primjena topline, a krioterapija hladnoće u svrhu liječenja bolesti. Toplina utječe na opuštanje površinskih mišića koji su povišenog tonusa, također dovodi do povećanja elastičnosti vezivnog tkiva što sve dovodi do smanjenja ukočenosti zgloba i kralježnice. Toplina djeluje i analgetski. Aktivni sinovitis je kontraindikacija za primjenu topline (112).

Krioterapija je lokalna primjena hladnoće sa svrhom liječenja, a terapijski se koristi u svim akutnim upalnim stanjima pa tako i kod PsA. Izravni učinak hlađenja je pad temperature kože i potkožnog tkiva. Terapija hladnoćom smanjuje upalu i djeluje analgetski, te opušta mišiće. Aktivni sinovitis je indikacija za primjenu hladnoće (112).

### **7.3.3. Elektroterapija**

Elektroterapija je primjena električne energije u cilju liječenja. Odabir terapije kod bolesnika oboljelih od PsA ovisi o kliničkom očitovanju bolesti.

U akutnom stanju bolesti cilj rehabilitacije je smanjiti i kontrolirati simptome upale, održavati funkciju zgloba i spriječiti deformitete. Transkutana električna neuralna stimulacija (TENS) djeluje isključivo analgetski. Prednosti primjene TENS-a su neinvazivnost i jednostavnost, te sigurnost primjene (110). Interferentnim strujama (IFS) smanjuje se bol, oteklina i upala uz dubinsko djelovanje i iznimno je korisna terapija kod bolesnika oboljelih od PsA (113).

### **7.3.4. Fototerapija**

Fototerapija je terapijski proces u kojemu se primjenjuju infracrvene (IC) i ultravioletne (UV) zrake u svrhu liječenja. Fototerapija IC zrakama djeluje kao termoterapija. Fototerapija UV zrakama prije svega koristi se kako bi se smanjile kožne psorijatične promjene, a tretmani se provode u posebnim kabinama. Kontrolirane doze UVB svjetlosti mogu poboljšati blage do umjerene simptome psorijaze. UVB fototerapija također se zove širokopojasni UVB i može se primijeniti za liječenje pojedinačnih mrlja na velikoj površini koja je postala otporna na topičke lijekove (113,114). U liječenju kožnih promjena psorijatičnog artritisa uglavnom se koriste UV svjetla valne duljine 311 nm (engl. narrow band), jer su terapijski najučinkovitija (112,113,114).



### **7.3.5. Balneoterapija**

Balneoterapija u užem smislu je liječenje primjenom mineralne vode, peloida i naftalana. Obično su temperature mineralnih voda više od 20°C i sadržavaju više od 1 g/l otopljenih čvrstih tvari te imaju male količine tvari s jakim fiziološkim djelovanjem (111). Balneoterapijom poboljšava se opseg kretnji u zglobovima, jačaju se mišići, smanjuje grč mišića, održava ili poboljšava pokretljivost, ublažava bol i općenito patnje bolesnika koje proizlaze iz bolova koji prate svaki njihov pokret. Sve navedene karakteristike opisuju probleme osoba bolesnih od PsA. Liječenje psorijaze i PsA na području Mrtvog mora je vrlo učinkovito, dodatak balneoterapije ima i dodatne pozitivne učinke na pacijente sa PsA. Nakon tretmana pacijentima s PsA smanjila se jutarnja ukočenost i bol sa 7,5-3,5 (115). Balneoterapija unapređuje zdravlje i kvalitetu života osobama oboljelim od PsA, smanjuje jutarnju ukočenost, poboljšava opseg kretnji u zglobovima, jačaju mišići, održava ili poboljšava ukupna pokretljivost i ublažava bol.

### **7.3.6. Naftalanoterapija i talasoterapija**

Naftalan je zemno mineralno ulje koje se zbog svojih ljekovitih svojstava svrstava u prirodne ljekovite činitelje.

Mineralno ulje naftalan terapijski djeluje protuupalno, djeluje na opuštanje mišića, na povećanje rastezljivog vezivnog tkiva, smanjenje viskoznosti sinovijalne tekućine i dr. Za bolesnike oboljele od PsA termalna voda koja sadrži naftne derivate povoljno djeluje na zglobne i kožne simptome bolesti (111).

Talasoterapija (od grčke riječi *thalassa* = more) je liječenje morskom vodom, klimom i morskim elementima. Morska voda zbog svojih raznovrsnih elemenata vitamina, minerala, soli, elemenata u tragovima, aminokiselina te drugih ljekovitih spojeva aktivira stanične enzime koji pokreću brojne procese u tijelu i potiču na samoiscjeljivanje. Sastav morske vode sličan je ljudskoj plazmi, lako se apsorbira u

tijelo, jer se kod boravka u vodi otvaraju pore na tijelu. U tom procesu otvaranja pora koža upija morske minerale i izbacuje štetne toksine. Minerali koji se nalaze u morskoj vodi imaju antibakterijski učinak te doprinose jačanju imuniteta. Pored navedenog svojstva morska voda ima analgetska i umirujuća svojstva te učinkovito uklanja lokalnu ili opću bol (111). Boravak na moru umanjuje simptome ekcema i psorijaze, te povećava pokretljivost osoba koje boluju od bolesti lokomotornog sustava kao što su reumatizmi i artritis.

## 8. Zaključak

PsA je kronična upalna reumatska bolest heterogene kliničke prezentacije sa zahvaćanjem aksijalnog i perifernog skeleta, zglobnih i okozglobnih struktura, izvanskeletnim manifestacijama bolesti i komorbiditetima, a udružena je s psorijazom kože i noktiju uz odsustvo reumatoidnog faktora. Obično se PsA javlja nakon razvoja psorijaze. Stoga je probir pacijenata s PsO na razvoj PsA ključan kako bi se mogli rano identificirati i pravovremeno liječiti bolesnici s PsA što značajno utječe na ishode bolesti. Unatoč dostupnosti višestrukih alata za probir, još uvijek postoji potreba za razvojem algoritma za ranu identifikaciju pacijenata s PsA u PsO. U posljednjih 20-tak godina, patogeneza PsA je bolje shvaćena, što je dovelo do razvoja novih terapija, kao što su inhibitori TNF $\alpha$ , IL-12/23, IL-17, IL-23 i ciljane male molekule kao što su JAK inhibitori i anti-PDE4, a što je dovelo do bolje kontrole bolesti uz mogućnost postizanja stabilne remisije u dijela bolesnika.

## Zahvale

Dragoj mentorici prof.dr.sc. Nadici Laktašić Žerjavić hvala na suradnji i ukazanom povjerenju, na slobodnom vremenu, dobroj volji i svim korisnim savjetima koji su mi olakšali pisanje ovog rada.

Neizmjernu zahvalnost iskazujem mojim roditeljima, Marini i Mirku, i sestri Mirni ne samo na nesebičnom odricanju kojim su mi omogućili studij, već i na bezrezervnoj podršci, razumijevanju i savjetima tijekom svih godina studiranja.

Hvala Edi na razumijevanju i bezgraničnoj ljubavi.

I naposljetku hvala svim mojim prijateljima koji su mi bili i ostali velika podrška.

## Literatura

1. Hackett, S., Ogdie, A., & Coates, L. C. (2022). Psoriatic arthritis: prospects for the future. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 14, 1759720X221086710.
2. Anić B, Babić-Naglić Đurđica. Seronegativni spondiloartritisi. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1380–6
3. Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1665.
4. Migkos, M. P., Somarakis, G. P., Markatseli, T. E., Voulgari, P. V., & Drosos, A. A. (2019). Epidemiological characteristics of psoriatic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 37(2), 324–332.
5. Umezawa Y. (2021). Psoriatic arthritis. *The Journal of dermatology*, 48(6), 741–749.
6. Aydin, S. Z., Mathew, A. J., Koppikar, S., Eder, L., & Østergaard, M. (2020). Imaging in the diagnosis and management of peripheral psoriatic arthritis. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 34(6), 101594.
7. Laktašić-Žerjavić, N. i Schnurrer-Luke-Vrbanić, T. (2017). EPIDEMIOLOGIJA PSORIJATIČNOG ARTRITISA I KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI ZA PSORIJATIČNI ARTRITIS. *Reumatizam*, 64 (suppl. 1), 0-0.

8. McArdle, A., Pennington, S., & FitzGerald, O. (2018). Clinical Features of Psoriatic Arthritis: a Comprehensive Review of Unmet Clinical Needs. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 55(3), 271–294.
9. Tey, H. L., Ee, H. L., Tan, A. S., Theng, T. S., Wong, S. N., & Khoo, S. W. (2010). Risk factors associated with having psoriatic arthritis in patients with cutaneous psoriasis. *The Journal of dermatology*, 37(5), 426–430.
10. Gamonal, S., Gamonal, A., Brandão, M., Junqueira, L. A., Assis, P. M., & Raposo, N. (2021). Prevalence of psoriatic arthritis among patients with plaque psoriasis: a Brazilian retrospective study. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*, 139(5), 476–480.
11. Paek S.Y., Thompson J.M., Qureshi A.A., Merola J.F., Husni M.E. Comprehensive Assessment of the Psoriasis Patient (CAPP): A Report from the GRAPPA 2015 Annual Meeting. *J. Rheumatol.* 2016;43:961–964.
12. Ogdie A, Langan S, Love T, Haynes K, Shin D, Seminara N et al. Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology*. 2013; 52 (3): 568-575.
13. Caso F, Costa L, Chimenti MS, Navarini L, Punzi L. Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Crit Rev Immunol.* 2019;39(5):361-377.
14. Myers B, Brownstone N, Reddy V, et al. The gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(6):101494.
15. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD: Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(10):957–70.

16. FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):115.
17. Nelson GW, Martin MP, Gladman D, et al.: Cutting edge: heterozygote advantage in autoimmune disease: hierarchy of protection/susceptibility conferred by HLA and killer Ig-like receptor combinations in psoriatic arthritis. *J Immunol*. 2004;173(7):4273–6.
18. Chandran V, Bull SB, Pellett FJ, et al.: Killer-cell immunoglobulin-like receptor gene polymorphisms and susceptibility to psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):233–9.
19. Ray-Jones H, Eyre S, Barton A, et al.: One SNP at a Time: Moving beyond GWAS in Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2016;136(3):567–73.
20. Bowes J, Budu-Aggrey A, Huffmeier U, et al.: Dense genotyping of immune-related susceptibility loci reveals new insights into the genetics of psoriatic arthritis. *Nat Commun*. 2015;6:6046.
21. Vasey FB, Deitz C, Fenske NA, et al.: Possible involvement of group A streptococci in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1982;9(5):719–22.
22. Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CE, et al.: Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2007;67(5):672–6.
23. Eder L, Law T, Chandran V, et al.: Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(8):1091–7.

24. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, et al.: Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1273–7.
25. Hsieh J, Kadavath S, Efthimiou P. Can traumatic injury trigger psoriatic arthritis? A review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2014;33(5):601–8.
26. Simon D, Faustini F, Kleyer A, et al.: Analysis of periarticular bone changes in patients with cutaneous psoriasis without associated psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):660–6.
27. de Vlam K, Gottlieb AB, Mease PJ: Current concepts in psoriatic arthritis: Pathogenesis and management. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(6):627–34.
28. Leijten EFA, van Kempen TS, Boes M, et al.: Brief Report: Enrichment of Activated Group 3 Innate Lymphoid Cells in Psoriatic Arthritis Synovial Fluid. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2673–8.
29. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG: Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:227–55.
30. Talotta R, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, et al.. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to pharmacologic management. *Pharmacol Res* 2019; 148: 104394.
31. Furst DE, Belasco J, Louie JS. Genetic and inflammatory factors associated with psoriatic arthritis: Relevance to diagnosis and management. *Clin Immunol* 2019; 202: 59-75.
32. Chimenti MS, Triggianese P, De Martino E, et al.. An update on pathogenesis of psoriatic arthritis and potential therapeutic targets. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15: 823-36.



33. Candia L, Marquez J, Hernandez C, et al.. Toll-like receptor-2 expression is upregulated in antigen-presenting cells from patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 374-9.
34. Tateiwa D, Yoshikawa H, Kaito T. Cartilage and bone destruction in arthritis: pathogenesis and treatment strategy: a literature review. *Cells* 2019; 2: 8
35. Soare A, Weber S, Maul L, et al.. cutting edge: homeostasis of innate lymphoid cells is imbalanced in psoriatic arthritis. *J Immunol* 2018; 200: 1249-54.
36. Eder L, Aydin SZ. Imaging in psoriatic arthritis-insights about pathogenesis of the disease. *Curr Rheumatol Rep* 2018; 29: 77.
37. Belasco J, Wei N. Psoriatic arthritis: what is happening at the joint? *Rheumatol Ther* 2019; 6: 305-15.
38. Gravallesse EM, Schett G. Effects of the IL-23-IL-17 pathway on bone in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14: 631-40.
39. Haroon N, Ritchlin C. Mechanisms of bone remodeling in psoriatic arthritis. In: *Psoriatic Arthritis and Psoriasis*. Adebajo A, Boehncke WH, Gladman DD, Mease P (eds). Springer 2016; 111-26.
40. Saxena A, Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. Cytokine pathways in psoriasis and psoriatic arthritis In: *Psoriatic arthritis and psoriasis*. Adebajo A, Boehncke WH, Gladman DD, Mease P (eds). Springer; 2016, 73-82.
41. Celis R, Cuervo A, Ramírez J, et al.. Psoriatic synovitis: singularity and potential clinical implications. *Front Med* 2019; 6: 14.

42. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, et al.. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1272-81
43. Res PC, Piskin G, de Boer OJ, et al.. Overrepresentation of IL-17A and IL-22 producing CD8 T cells in lesional skin suggests their involvement in the pathogenesis of psoriasis. *PLoS One* 2010; 5: e14108.
44. Paine A, Ritchlin C. Bone remodeling in psoriasis and psoriatic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28: 66-75.
45. Sakkas Li, Zafiriou E, Bogdanos DP. Mini review: new treatments in psoriatic arthritis. Focus on the IL-23/17 axis. *Front Pharmacol* 2019; 10: 872.
46. Sukhov A, Adamopoulos IE, Maverakis E. interactions of the immune system with skin and bone tissue in psoriatic arthritis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 51: 87-99.
47. Lories RJ, Derese I, Ceuppens JL, et al.. Bone morphogenetic proteins 2 and 6, expressed in arthritic synovium, are regulated by proinflammatory cytokines and differentially modulate fibroblast-like synoviocyte apoptosis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2807-18.
48. Lesiak A. Pathogenesis of psoriatic arthritis. In: How to understand psoriasis—medical aspects and complementary medicine. Narbutt J, Lesiak A (eds). Termedia, Poznan 2019; 251-67.
49. Agnesi F, Amrami KK, Frigo CA, et al.. Comparison of cartilage thickness with radiologic grade of knee osteoarthritis. *Skeletal Radiol* 2008; 37: 639-43.
50. Bartosińska J, Michalak-Stoma A, Juskiewicz-Borowiec M, et al.. The assessment of selected bone and cartilage biomarkers in psoriatic patients from Poland. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 194535.

51. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 55-78.
52. Gladman DD. Recent advances in understanding and managing psoriatic arthritis. *F1000Research*. 2016;5(F1000 Fa(Nov):2670.
53. Szczerkowska-Dobosz A, Krasowska D, Bartosińska J, et al. Pathogenesis of psoriasis in the "omic" era. Part IV. Epidemiology, genetics, immunopathogenesis, clinical manifestation and treatment of psoriatic arthritis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(5):625-634.
54. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Bertoni M, Cassara E. Psoriatic arthritis: a systematic review. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2010; 13 (4): 300–317.
55. Koolae RM, Takeshita J, Ogdie A. Epidemiology and Natural History of Psoriatic Arthritis: an Update What Dermatologists Need to Know. *Current Dermatology Reports*. 2013; 2 : 66–76.
56. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, et al.. Enthesitis: a hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 48: 35-43.
57. Mc Gonagle D, Tan AL, Benjamin M. The biomechanical link between skin and joint disease in psoriasis and psoriatic arthritis: what every dermatologist need to know. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1-4.
58. Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G, et al.. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 26-30.
59. Narvaez J, Narvaez JA, de Albert M. Can magnetic resonance imaging of the hand and wrist differentiate between rheumatoid arthritis and psoriatic

arthritis in the early stages of the disease? *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42: 234-45.

60. Yamamoto T. Optimal management of dactylitis in patients with psoriatic arthritis. *Open Access Rheumatol Res Rev* 2015; 7: 55, 62.
61. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, et al.. Psoriatic arthritis (PSA)—an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 62: 127-41.
62. Olivieri I, Barozzi L, Favaro L, et al.. Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1524-8.
63. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, et al.. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 242-8.
64. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10281):1301-1315.
65. Carlin CS, Feldman SR, Krueger JG, Menter A, Krueger GG. A 50% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(6):859–866.
66. Šitum M, Kaštelan M (2011) Psorijaza – priručnik, Psorijaza.hr <http://www.psorijaza.hr/2011/07/psorijaza/> Accessed 7 April 2014
67. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, et al.. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 242-8.

68. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10281):1301-1315.
69. Griffiths CEMC, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263–71.
70. Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, Gee BC, Weatherall R, Wordsworth BP. Extended report: Nail disease in psoriatic arthritis - Clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology*. 2004;43(6):790–4.
71. Cassell SE, Bieber JD, Rich P, et al. The modified nail psoriasis severity index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(1):123–9.
72. Gibson D.S., Rooney M.E., Finnegan S., Qiu J., Thompson D.C., Labaer J., Pennington S.R., Duncan M.W. Biomarkers in Rheumatology, Now and in the Future. *Rheumatology*. 2012;51:423–433.
73. McArdle A., Pennington S., FitzGerald O. Clinical Features of Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review of Unmet Clinical Needs. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2018;55:271–294.
74. Kane D., Roth J., Frosch M., Vogl T., Bresnihan B., FitzGerald O. Increased Perivascular Synovial Membrane Expression of Myeloid-Related Proteins in Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1676–1685.
75. Aochi S., Tsuji K., Sakaguchi M., Huh N., Tsuda T., Yamanishi K., Komine M., Iwatsuki K. Markedly Elevated Serum Levels of Calcium-Binding S100A8/A9 Proteins in Psoriatic Arthritis Are Due to Activated Monocytes/Macrophages. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2011;64:879–887.

76. Dalbeth N., Pool B., Smith T., Callon K.E., Lobo M., Taylor W.J., Jones P.B., Cornish J., McQueen F.M. Circulating Mediators of Bone Remodeling in Psoriatic Arthritis: Implications for Disordered Osteoclastogenesis and Bone Erosion. *Arthritis Res. Ther.* 2010;12:R164.
77. Pollock R.A., Zaman L., Chandran V., Gladman D.D. Epigenome-Wide Analysis of Sperm Cells Identifies IL22 as a Possible Germ Line Risk Locus for Psoriatic Arthritis. *PLoS ONE.* 2019;14:e0212043.
78. Butt A.Q., McArdle A., Gibson D.S., FitzGerald O., Pennington S.R. Psoriatic Arthritis Under a Proteomic Spotlight: Application of Novel Technologies to Advance Diagnosis and Management. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2015;17:35.
79. Eshed I., Bollow M., McGonagle D.G., Tan A.L., Althoff C.E., Asbach P., Hermann K.G. MRI of Enthesitis of the Appendicular Skeleton in Spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66:1553–1559.
80. Delle Sedie A., Riente L. Psoriatic Arthritis: What Ultrasound Can Provide Us. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2015;33:S60–S65.
81. Micu M.C., Fodor D. Concepts in Monitoring Enthesitis in Patients with Spondylarthritis—The Role of Musculoskeletal Ultrasound. *Med. Ultrason.* 2016;18:82–89.
82. Zabotti A., McGonagle D.G., Giovannini I., Errichetti E., Zuliani F., Zanetti A., Tinazzi I., De Lucia O., Batticciotto A., Idolazzi L., et al. Transition phase towards psoriatic arthritis: Clinical and ultrasonographic characterisation of psoriatic arthralgia. *RMD Open.* 2019;5:e001067.
83. Zabotti A., Tinazzi I., Aydin S.Z., McGonagle D. From Psoriasis to Psoriatic Arthritis: Insights from Imaging on the Transition to Psoriatic Arthritis and Implications for Arthritis Prevention. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2020;22:24.

84. Köhm M., Zerweck L., Ngyuen P.H., Burkhardt H., Behrens F. Innovative Imaging Technique for Visualization of Vascularization and Established Methods for Detection of Musculoskeletal Inflammation in Psoriasis Patients. *Front. Med.* 2020;7:468.
85. Finzel S., Englbrecht M., Engelke K., Stach C., Schett G. A Comparative Study of Periarticular Bone Lesions in Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70:122–127.
86. Chaudhari A.J., Ferrero A., Godinez F., Yang K., Shelton D.K., Hunter J.C., Naguwa S.M., Boone J.M., Raychaudhuri S.P., Badawi R.D. High-Resolution (18)F-FDG PET/CT for Assessing Disease Activity in Rheumatoid and Psoriatic Arthritis: Findings of a Prospective Pilot Study. *Br. J. Radiol.* 2016;89:20160138.
87. Taylor W., Gladman D., Helliwell P., Marchesoni A., Mease P., Mielants H., CASPAR Study Group Classification Criteria for Psoriatic Arthritis: Development of New Criteria from a Large International Study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2665–2673.
88. Zlatkovic-Svenda M, Kerimovic-Morina D, Stojanovic RM: Psoriatic arthritis classification criteria: Moll and Wright, ESSG and CASPAR -- a comparative study. *Acta Reumatol Port.* 2013;38(3):172–8.
89. Congi L., Roussou E. Clinical application of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis compared to other existing criteria. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2010;28:304–310.
90. Tillett W., Costa L., Jadon D., Wallis D., Cavill C., McHugh J., Korendowych E., McHugh N. The CIASSification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria—A retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. *J. Rheumatol.* 2012;39:154–156.

91. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2665–73.
92. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(8):1441-7.
93. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049017217301828>
94. Chernyshov PV. Health related quality of life in adult atopic dermatitis and psoriatic patients matched by disease severity. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016;151(1):37–43.
95. Husted JA, Gladman DD, Long JA, Farewell VT. A modified version of the health assessment questionnaire (HAQ) for psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13(4):439–43.
96. [http://www.reumatologija.org/Preporuke.aspx?link=Instrumenti\\_pracenja\\_SpA](http://www.reumatologija.org/Preporuke.aspx?link=Instrumenti_pracenja_SpA)
97. <https://hign.org/consultgeri/try-this-series/facit-fatigue-scale-version-4>
98. Hawro T, Zalewska A, Hawro M, Kaszuba A, Krolikowska M, Mauer M. Impact of psoriasis severity on family income and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(3): 436–43.
99. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473–83.



100. Grazio S, Doko I. Suvremena klasifikacija i liječenje spondiloartritisa. *Med.* 2012;48(4):423–34.
101. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al.. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 499-510.
102. Gossec L, Coates LC, de Wit M, et al.. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12: 743-50.
103. Schemoul J, Poulain C, Claudepierre P. Treatment strategies for psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine* 2018; 85: 537-44.
104. Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A., de Wit M., McInnes I., Dougados M., Primdahl J., McGonagle D.G., Aletaha D., Balanescu A., et al. EULAR Recommendations for the the Management of Psoriatic Arthritis with Pharmacological Therapies: 2019 Update. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79:700–712.
105. Pincus T., Bergman M.J., Yazici Y. Limitations of clinical trials in chronic diseases: Is the efficacy of methotrexate (MTX) underestimated in polyarticular psoriatic arthritis on the basis of limitations of clinical trials more than on limitations of MTX, as was seen in rheumatoid arthritis? *Clin. Exp. Rheumatol.* 2015;33:S82–S93.
106. Ohtsuki M., Igarashi A., Campos E., Hirano T., Yoshii N., Hirose T. Methotrexate as a Therapeutic Drug for Psoriasis: Utilization Pattern and Safety Measures in Japan. *Jpn. J. Dermatol.* 2019;129:1317–1328.
107. Kaltwasser J.P., Nash P., Gladman D., Rosen C.F., Behrens F., Jones P., Wollenhaupt J., Falk F.G., Mease P. Treatment of Psoriatic Arthritis Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis

and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1939–1950.

108. Nash P., Thaçi D., Behrens F., Falk F., Kaltwasser J.P. Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis: An in-depth analysis of data from the TOPAS study. *Dermatology.* 2006;212:238–249.
109. Mease PJ, van der Heijde D, Landewé RBM, et al.. Subcutaneous secukinumab inhibits radiographic progression in psoriatic arthritis: primary results from a large randomized, controlled, double-blind phase 3 study. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (Suppl 10): 1-4.
110. Ćurković B i sur. (ed.) *Fizikalna i rehabilitacijska medicina.* Medicinska naklada, 2004;17-22.
111. Ivanišević G. *Prirodni ljekoviti činitelji u reumatskim bolestima.* Reumatizam. 1999;46:23-8.
112. Domljan Z i sur. *Fizikalna medicina.* Zagreb: Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu; 1993.
113. Babić-Naglić Đ. *Kronična mišićnokoštana bol – epidemiologija i faktori rizika.* *Fiz Rehabil med,* 24(Suppl 1): 2012;1-250.
114. Jajić I. *Reumatologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 1995.
115. Sukenik S i sur. *Treatment of psoriatic arthritis at the Dead Sea.* 1994.

## **Životopis**

Rođena sam 21. studenog 1987. godine u Konjicu, Bosna i Hercegovina. Osnovnu školu sam završila u Čapljini, gdje sam također pohađala i glazbenu školu, instrument glasovir. Nakon toga sam upisala Jezičnu gimnaziju u Metkoviću. Još u osnovnoj školi sam razvila interes za biomedicinsko područje i željela sam u tom smjeru nastaviti svoje obrazovanje, što sam i ostvarila upisavši Medicinski fakultet. Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom, a pasivno njemačkim.