



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΜΕΛΕΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ
ΣΠΟΝΔΥΛΟΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΩΝ

ΙΩΑΝΝΑ Γ. ΣΑΟΥΓΚΟΥ

ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2011



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**ΜΕΛΕΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ
ΣΠΟΝΔΥΛΟΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΩΝ**

ΙΩΑΝΝΑ Γ. ΣΑΟΥΓΚΟΥ

ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2011

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης της κ. Σαούγκου Ιωάννας: 23-1-2006

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 580^α/ 2-5-2006

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Δρόσος Αλέξανδρος, Καθηγητής Παθολογίας – Ρευματολογίας

Μέλη

Αλαμάνος Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής με ιδιαίτερη έμφαση στην επιδημιολογία

Βούλγαρη Παρασκευή Λέκτορας Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 6-6-2006

«Μελέτη φλεγμονωδών σπονδυλοαρθροπαθειών»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 693^α/21-9-2010

1. Αργυροπούλου Μαρία Καθηγήτρια Ακτινολογίας Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Γεωργούλης Αναστάσιος Καθηγητής Ορθοπαιδικής Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Δρόσος Αλέξανδρος, Καθηγητής Παθολογίας – Ρευματολογίας, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων
4. Ελισάφ Μωσής Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Σιαμοπούλου Μαυρίδου Αντιγόνη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Τσατσούλης Αγαθοκλής Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Αλαμάνος Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής & Επιδημιολογίας, Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Πατρών

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 4-2-2011

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Γουδέβενος Ιωάννης

Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας

Η Γραμματέας της Σχολής

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΒΕΝΤΖΟΥΡΗ-ΖΩΗ



Στην αδερφή μου

Για τη δύναμη

Και την υπομονή της

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η διαδικασία εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής με θέμα “Μελέτη φλεγμονωδών σπονδυλαρθροπαθειών” ήταν μια ενδιαφέρουσα και ουσιαστική εμπειρία. Πάνω απ’όλα όμως αποτέλεσε το έναυσμα για την είσοδό μου στο δαιδαλώδη και γεμάτο συγκινήσεις κόσμο της Ρευματολογίας.

Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν να μελετήσουμε ασθενείς με ΣΠΑ που παρακολουθούμε στην Ρευματολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε στο Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο και στη Ρευματολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων υπό τις καθοδηγητικές υποδείξεις του επιβλέποντος Καθηγητή Παθολογίας/Ρευματολογίας και Δρόσου κατά το διάστημα 2006-2010.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στους “πνευματικούς μου γονείς” για τους κόπους και την φροντίδα της “πνευματικής μου ανατροφής”. Ιδιαίτερα, τον επιβλέποντα καθηγητή μου κο Δρόσο, ο οποίος κατά τις πολυάριθμες και πολύωρες συναντήσεις που είχα μαζί του στάθηκε μια αστείρευτη και ανεξάντλητη πηγή έμπνευσης και παιδείας: τον ευχαριστώ από καρδιάς. Οι θερμές μου ευχαριστίες αφορούν επίσης τον σταθερό προσανατολισμό, την υπομονή και την εμπύχωση που μου παρείχε όταν οι απαιτήσεις της έρευνας σε αντιπαράθεση με τις οικογενειακές μου υποχρεώσεις έβαζαν σε δοκιμασία την ολοκλήρωση της. Επιπροσθέτως, ευχαριστώ από καρδιάς την Επίκουρη Καθηγήτρια Ρευματολογίας, κα Βούλγαρη για τις καίριες παραινέσεις και τη χωρίς φειδώ βοήθεια που μου προσέφερε- η διαρκής ενθάρρυνσή της οδηγούσε πάντα σε δημιουργικές διεξόδους και σαφή πολύτιμα αποτελέσματα.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Επιδημιολογίας κο Ιωάννη Αλαμάνο για την βοήθεια και τις ουσιαστικές συμβουλές στην αξιολόγηση των στατιστικών δεδομένων.

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για όλους όσοι μου συμπαραστάθηκαν κατά την περίοδο από την έναρξη ως την αποπεράτωση της εργασίας αυτής. Πιο συγκεκριμένα, τον σύντροφό μου, Κωνσταντίνο Γούδα για την απεριόριστη, ανιδιοτελή και χωρίς όρους αγάπη και αφοσίωσή του. Τα αδέρφια μου, Βασίλη, Ειρήνη, Κατερίνα,

Δημήτρη, καθώς και τις αγαπημένες φίλες και συναδέλφους Κατερίνα Χατζηγιάννη και Θεοδώρα Μαρκατσέλη για τη συνεχή υποστήριξή τους.

Τελειώνοντας, πάνω και πιο πολύ απ'όλους, οφείλω απεριορίστη ευγνωμοσύνη στους γονείς μου για την υλική και ηθική συμπαράσταση αλλά και την υπομονή που έδειξαν όλα αυτά τα χρόνια. Η κατανόησή τους όλο αυτό το διάστημα και η αγάπη τους, μου εξασφάλισε τις συνθήκες ηρεμίας που χρειαζόταν για την εκπόνηση της διατριβής αυτής.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. Γενικό Μέρος

ΜΕΡΟΣ Α. ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο - ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Εισαγωγή	17
1.1. Κριτήρια ταξινόμησης των σπονδυλοαρθροπαθειών.....	19
1.2. Κριτήρια ταξινόμησης της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας (ΑΣ).....	20

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

2.1. Επιπολασμός της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας.....	23
2.2. Επίπτωση της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας	28

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο - ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΑΣ

3.1. Αντιγόνα-στόχοι σε πειραματόζωα.....	29
3.2. Αντιγόνα-στόχοι σε μελέτες ανθρώπων	30
3.3. Παθοφυσιολογία της οστεΐτιδας	30
3.4. HLA-B27 και άλλα γονίδια	31
3.5. HLA-B27 και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.....	32
3.6. HLA-B27 υπότυποι και ΑΣ	32
3.7. Non HLA-B27 γονίδια και ΑΣ	34
3.8. Non HLA γονίδια και ΑΣ	36
3.9. Ο παθοφυσιολογικός ρόλος του HLA-B27.....	37
3.10. B-27 διαγονιδιακά μοντέλα σε πειραματόζωα	39
3.11. HLA-B27 παθοφυσιολογία μη σχετιζόμενη με αντιγονοπαρουσίαση.....	41
3.12. Ο παθοφυσιολογικός ρόλος των βακτηρίων	42
3.13. Ανοσολογικός μηχανισμός επίδρασης	44

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο – ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

4.1. Εισαγωγή	47
4.2. Ιστορική αναδρομή	48
4.3. Κλινικά χαρακτηριστικά	49
4.4. Μυοσκελετικές εκδηλώσεις	50
4.5. Ενθεσίτιδα	52
4.6. Διαταραχές ύπνου και κόπωση κατά τη διάρκεια της ημέρας	52
4.7. Προσβολή ισχίων και ώμων.....	53
4.8. Προσβολή των περιφερικών αρθρώσεων	53
4.9. Προσβολή του θώρακα και της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης.....	54
4.10. Εξωαρθρικές εκδηλώσεις	
4.10.1. Οφθαλμικές εκδηλώσεις	54
4.10.2. Καρδιαγγειακές εκδηλώσεις	55
4.10.3. Πνευμονική προσβολή	56
4.10.4. Προσβολή του γαστρεντερικού συστήματος	57
4.10.5. Οστεοπόρωση	57
4.10.6. Σπονδυλοδισκίτιδα και σπονδυλικά κατάγματα	58
4.10.7. Νευρολογικές επιπλοκές	59
4.10.8. Νεφρική προσβολή	59
4.10.9. Άλλες κλινικές εκδηλώσεις	60

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο – ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

5.1. Ιερολαγόνιες αρθρώσεις	
5.1.1. Απλή ακτινογραφία	61
5.1.2. Ιερολαγόνιες αρθρώσεις στην ΑΣ	61
5.1.3. Ιερολαγόνιες αρθρώσεις στις άλλες ΣΠΑ	62
5.1.4. Σπινθηρογράφημα οστών	63
5.1.5. Αξονική τομογραφία	63

5.1.6. Μαγνητική απεικόνιση	64
5.2. Σπονδυλική στήλη	
5.2.1. Απλή ακτινογραφία	66
5.2.2. Άλλες αλλοιώσεις της σπονδυλικής στήλης	68
5.2.3. Αξονική τομογραφία	69
5.2.4. Μαγνητικός συντονισμός (MRI)	69

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο – ΘΕΡΑΠΕΙΑ

6.1. Εισαγωγή	71
6.2. Φυσιοθεραπεία	71
6.3. Φαρμακευτική αγωγή στην Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα	
6.3.1. Εισαγωγή	72
6.3.2. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)	73
6.3.3. Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα	75

ΜΕΡΟΣ Β. ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο – ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Εισαγωγή	81
1.1. Moll και Wright κριτήρια	82
1.2. Άλλα διαγνωστικά κριτήρια	82

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο – ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

3.1. Γενετική προδιάθεση	93
3.2. Ανοσοπαθογένεια	95
3.3. Ο ρόλος των μορίων MHC τάξεως Ι στην ΨΑ	96
3.4. Δραστηριοποίηση CD8 ⁺ T – κυττάρων μετά από στρεσσογόνο ερεθισμό	98
3.5. Αρθρικός Υμένας	99

3.6.	Βασικές βιολογικές και ανοσολογικές έννοιες της ένθεσης	102
3.7.	Τα βιολογικά και ανοσοπαθολογικά χαρακτηριστικά στην ΨΑ	
i)	Τ κύτταρα, Β κύτταρα και HLA συσχετίσεις	104
ii)	Νεοαγγειογένεση, αγγείωση και μόρια προσκόλλησης	105
iii)	Φλεγμονώδης διήθηση και έκφραση κυτταροκινών	105
iv)	Διαταραχή του οστικού ανασχηματισμού	106

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο – ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	109
4.1. Δερματική προσβολή	109
4.2. Αρθρική προσβολή	112

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο – ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

5.1. PSARC και ACR κριτήρια ανταπόκρισης	115
5.2. DAS-28	116
5.3. Εκτίμηση αξονικής προσβολής	118
5.4. Ενθεσίτιδα	119
5.5. Δακτυλίτιδα	119
5.6. Ποιότητα Ζωής	120

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο – ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΨΑ

6.1. Απλή ακτινογραφία	121
6.2. Απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό	125
6.2.1. Δομικές βλάβες και υμενίτιδα στις αρθρώσεις χειρών	125
6.2.2. Δακτυλίτιδα	127

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο – ΘΕΡΑΠΕΙΑ

7.1. Παραδοσιακές θεραπείες για την ΨΑ	
I. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)	129
II. Κορτικοστεροειδή	129
III. Σουλφασαλαζίνη	129

IV. Μεθοτρεξάτη	130
V. Κυκλοσπορίνη	130
VI. Λεφλουνομίδη	130
VII. Άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs)	130
7.2. Σύγχρονες θεραπείες για την ΨΑ	131
7.3. Anti-TNFα παράγοντες	132

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	137
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	139
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	149
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	151
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	197
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	209
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	211
SUMMARY	215
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	219

Συντμήσεις

ΑΣ	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
ΨΑ	Ψωριασική αρθρίτιδα
ΣΠΑ	Σπονδυλοαρθροπάθεια
ESSG	Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης Σπονδυλοαρθροπαθειών
INFγ	Ιντερφερόνη-γ
TNF-α	Παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α
VIP	Αγγειοδραστικό πεπτιδίο (Vasoactive Intestinal Peptide)
MICA / MICB	MHC class I chain related genes A and B
HLA-DR B ₁ * ₀₁	Ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο –DR B ₁ * ₀₁
HLA-DRB ₁ * ₀₈	Ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο –DR B ₁ * ₀₈
TAP ₁ και TAP ₂	Transporters associated with peptide transport
ΓΕΣ	Γαστρεντερικό σύστημα
NFκb	Πυρηνικός παράγοντας-κάπα Β
IL-1	Ιντερλευκίνη-1
SEA syndrome	Σύνδρομο οροαρνητικής ενθεσοπάθειας και αρθρίτιδας (seronegative enthesopathy and arthritis)
ΦΝΕ	Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
DEXA	Απορροφησιμετρία διπλοενεργειακών φωτονίων (Dual Energy X-ray Absorptiometry)
MRI	Απεικόνιση Μαγνητικού συντονισμού
Gd-DTPA	Gadolinium-diethylenetriaminepenta-acetic acid)
DVMB	Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew (DVMB),

ΜΣΑΦ	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
COX	Κυκλοξυγενάση
CRP	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
TKE	Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών
IL-6	Ιντερλευκίνη -6
HLA	Ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντίγονο (Human Leucocyte Antigen)
CASPAR	Ταξινόμηση Ψωριασικής Αρθρίτιδας (Classification of Psoriatic Arthritis)
ΣΕΛ	Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
MHC	Μείζων σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας
TCR	Υποδοχέας T-κυττάρων
RNA	Ριβονουκλεϊκό οξύ
NK	«Φυσικοί» Εκτελεστές (natural killers)
IL-12	Ιντερλευκίνη 12
IL-15	Ιντερλευκίνη 15
IL-17	Ιντερλευκίνη 17
CXCL13	Συνδέτης χυμοκινών C-X-C 13 (C-X-C chemokine ligand 13)
CCL21	Συνδέτης χυμοκινών CCL21 (C-C chemokine ligand 21)
RANK-KB	Υποδοχέας του ενεργοποιητή του πυρηνικού παράγοντα –KB (RANK receptor activator nuclear factor –KB)
OPG	Οστεοπροτεγερίνη
US	Υπερηχοτομογραφία

NF-KB	Πυρηνικός παράγοντας KB
VEGF	Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Vascular Endothelial Growth Factor)
E-selectin	E-σελεκτίνη
CLA	Δερματικό αντιγόνο σχετιζόμενο με λεμφοκύτταρα (Cutaneous Lymphocyte Associated antigen)
RANKL	Σύνδεσμος του υποδοχέα του ενεργοποιημένου πυρηνικού παράγοντα KB
BMP	Οστικοί μορφογενετικοί οδοί (Bone Morphogenetic Pathways)
ΜΚΦ	Μετακαρποφαλαγγικές αρθρώσεις
ΕΦΦ	Εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές αρθρώσεις
ΑΦΦ	Άπω φαλαγγοφαλαγγικές αρθρώσεις
PSARC	Κριτήρια ανταπόκρισης της ΨΑ (PSA response criteria)
ACR	Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας (American College of Rheumatology)
SJC	Αριθμός οιδηματωδών αρθρώσεων
GH	Γενική κατάσταση υγείας (general health status)
ASAS	Assessment in Ankylosing Spondylitis
BASDAI	Δείκτης ενεργότητας στην Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
BASFI	Δείκτης λειτουργικότητας στην Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα (Bath Ankylosing Spondylitis Function Index)
BASMI	Δείκτης μετρολογίας στην Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)

Mander Index	Δείκτης Mander
MASES	Σύστημα βαθμολόγησης της ένθεσης στην Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα Maastricht (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score)
AIMS /AIMS2	Σύστημα βαθμολόγησης του αντικτύπου της αρθρίτιδας (Arthritis Impact Measurement Scales)
PsAQoL	Όργανο εκτίμησης της ποιότητας της ζωής (Psoriatic Arthritis Quality of Life)
HAQ	Ερωτηματολόγιο εκτίμησης της υγείας (Health Assessment Questionnaire)
DCE MRI	MRI δυναμικής αντίθεσης (Dynamic Contrast Enhanced MRI)
RAMRIS	Σύστημα βαθμολόγησης βλαβών ρευματοειδούς αρθρίτιδα σε μαγνητική τομογραφία (Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Scoring)
ΦΝΕ	Φλεγμονώδη νόσο του εντέρου
GLM	Golimumab
mSASSS	Σύστημα βαθμολόγησης των ακτινολογικών βλαβών στην Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score)
ΣΠ	Συμμετρική πολυαρθρίτιδα
ΑΟ	Ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα
ΣΠΟΝ	Σπονδυλίτιδα
ΑΟΑΣ	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ενηλίκων
JOAS	Νεανικής αρχής ΑΣ
ITT	Ανάλυση με πρόθεση θεραπείας (Intention to treat analysis)
BSRBR	Βρετανικό αρχείο καταγραφής των βιολογικών θεραπειών (British Society for Rheumatology Biologics Register)

HACA	Ανθρώπινα αντιχιμαιρικά αντισώματα
mRNA	Αγγελιοφόρο RNA
Hct	Αιματοκρίτης
Hb	Αιμοσφαιρίνη
BMD	Οστική πυκνότητα (Bone mineral density)
BMC	Σωματική σύνθεση (Bone mineral content)
BMI	Δείκτης μάζας σώματος (Body mass index)

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΜΕΡΟΣ Α. ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πενήντα χρόνια πριν, αποτελούσε κοινή πρακτική να θεωρούνται οι ρευματικές παθήσεις ως ιδιοπαθή μη-ειδικά σύνδρομα, τα οποία μπορούσαν να πυροδοτηθούν από διάφορους αιτιολογικούς παράγοντες, όπως για παράδειγμα η ψωρίαση ή η ουρηθρίτιδα. Η θεωρία αυτή ήταν ανάλογη εκείνης της δημιουργίας ρευματικού πυρετού από στρεπτόκοκκο. Η νοσολογική προσέγγιση της περιόδου εκείνης αντικατοπτρίζεται από την ταξινόμηση των ρευματικών παθήσεων σύμφωνα με την Διεθνή ομάδα ενάντια στις ρευματικές παθήσεις το 1957 (Πίνακας 1).

Νόσοι που σήμερα θεωρούνται ως σπονδυλοαρθροπάθειες, όπως η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ), η αντιδραστική αρθρίτιδα και η ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) ήταν ταξινομημένες ως “άτυπες” ή “ειδικές μορφές ρευματοειδούς αρθρίτιδας”.

Τη δεκαετία του 1960, ο Wright και οι συνεργάτες του διατύπωσαν την έννοια των “οροαρνητικών σπονδυλοαρθρίτιδων” ως μια ομάδα ρευματικών διαταραχών που μοιράζονται αρκετά κοινά κλινικά, ακτινολογικά, ορολογικά χαρακτηριστικά αλλά και συσχετίσεις σε οικογενειακό και γενετικό επίπεδο. Η έννοια αυτή είχε σχηματιστεί πριν περιγραφεί η σχέση των αλληλίων των ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων (human leukocyte antigen-HLA) με συγκεκριμένες ρευματικές παθήσεις. Πράγματι, η μεγάλη συσχέτιση μεταξύ του HLA-B₂₇ και της ΑΣ διατυπώθηκε το 1973.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

Προτεινόμενη ταξινόμηση ρευματικών παθήσεων σύμφωνα με την Διεθνή Ομάδα ενάντια στις Ρευματικές Παθήσεις (International League against Rheumatism)

A. ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ**I. Ιδιοπαθείς**

- Ρευματικός πυρετός
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Άτυπες μορφές ρευματοειδούς αρθρίτιδας
 - Αρθρίτιδα με ψωρίαση
 - Νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα
 - Σύνδρομο Felty
 - Σύνδρομο Reiter
- Συγκεκριμένες μορφές ρευματοειδούς αρθρίτιδας
 - Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
 - Παλίνδρομος ρευματική πάθηση

II. Λοιμώδεις

- Αρθρίτιδα λόγω συγκεκριμένων λοιμώξεων

B. ΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ

- Οστεοαρθρίτιδα
- Κήλη μεσοσπονδύλιου δίσκου
- Οστεοχόνδρωση

Η διατύπωση λοιπόν του όρου “σπονδυλοαρθρίτιδες” (σε αντίθεση με τον όρο σπονδυλοαρθρίτιδα) στόχευε στο να δοθεί έμφαση στην ιδέα μιας ομάδας με ασθενείς που μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά και υψηλές συσχετίσεις μεταξύ τους παρά μιας νοσολογικής οντότητας με διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις (Πίνακας 2) .

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Νόσοι που ανήκουν στις ΣΠΑ

- Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
- Αντιδραστική αρθρίτιδα
- Αρθροπάθεια σχετιζόμενη με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn)
- Ψωριασική αρθρίτιδα
- Αδιαφοροποίητη σπονδυλοαρθροπάθεια
- Νεανική χρόνια αρθρίτιδα: νεανικής αρχής αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Το γεγονός λοιπόν ότι κάποιες νόσοι απαρτίζουν τις σπονδυλοαρθροπάθειες βασίζεται στα πολλά και σημαντικά σημεία ομοιότητας, μερικά εκ των οποίων είναι:

- Αρνητικός ρευματοειδής παράγοντας
- Απουσία υποδόριων ρευματοειδών οζιδίων
- Περιφερική φλεγμονώδης αρθρίτιδα
- Ακτινολογικά επιβεβαιωμένη ιερολαγονίτιδα (μέ ή χωρίς κλινική ΑΣ)
- Τάση προς οικογενειακή προδιάθεση
- Τάση προς κλινικές συσχετίσεις μεταξύ των μελών της ίδιας ομάδας

Είναι επομένως ξεκάθαρο το γεγονός ότι οι διαταραχές αυτές πρεσβεύουν την δημιουργία μιας οικογένειας ετερογενών νοσολογικών οντοτήτων που συσχετίζονται μεταξύ τους, παρά μιας και μοναδικής νόσου με διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις.

1.1 Κριτήρια Ταξινόμησης των Σπονδυλοαρθροπαθειών

Το πεδίο των ΣΠΑ είναι πιο ευρύ από το άθροισμα των διαταραχών που αναφέρεται στον πίνακα 2. Η οροαρνητική ολιγοαρθρίτιδα, η δακτυλίτιδα ή η πολυαρθρίτιδα των κάτω άκρων, η ταρσαλγία λόγω ενθεσίτιδας και άλλες αδιαφοροποίητες περιπτώσεις σπονδυλοαρθροπάθειας έχουν αγνοηθεί σε επιδημιολογικές μελέτες λόγω της ανεπάρκειας των υπάρχοντων κριτηρίων. Για να

κατηγοριοποιηθούν ασθενείς με αδιαφοροποίητες ΣΠΑ, έχουν αναπτυχθεί κριτήρια ταξινόμησης για ολόκληρη την ομάδα των ΣΠΑ (Πίνακας 3) [1].

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3 Τροποποιημένα κριτήρια κατά την ευρωπαϊκή ομάδα μελέτης
Σπονδυλοαρθροπαθειών**

Φλεγμονώδης ραχιαλγία

Ή

Υμενίτιδα (είτε ασύμμετρη είτε κυρίως στα κάτω άκρα)

και

Ένα ή περισσότερα εκ των κάτωθι:

- Εναλλασσόμενος πόνος γλουτιαίας χώρας
- Ιερολαγονίτιδα
- Ενθεσοπάθεια
- Θετικό οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης
- Ψωρίαση
- Φλεγμονώδης νόσος εντέρου
- Ουρηθρίτιδα ή οξεία διάρροια που συμβαίνει τουλάχιστον ένα μήνα πριν την Αρθρίτιδα

Τα κριτήρια της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μελέτης Σπονδυλοαρθροπάθειας (ESSG) έχουν ευαισθησία 87% και ειδικότητα 87%. Τα κριτήρια αυτά μπορεί να είναι χρήσιμα για την αναγνώριση άτυπων και αδιαφοροποίητων μορφών ΣΠΑ, πριν επιπρόσθετες μελέτες (όπως ακτινογραφίες ιερολαγονίων αρθρώσεων ή πιο σπάνια HLA-B₂₇ τεστ) διεξαχθούν.

1.2 Κριτήρια ταξινόμησης Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας

Όπως σε πολλές άλλες ασθένειες όπου η αιτιολογία δεν είναι ξεκάθαρη (για παράδειγμα η απομόνωση ενός αιτιοπαθογενετικού παράγοντα), η διάγνωση της ΑΣ πρέπει να βασιστεί μόνο σε κλινικά χαρακτηριστικά. Η νόσος θεωρείται πρωτοπαθής (ή ιδιοπαθής) εάν δεν είναι παρούσα καμία άλλη διαταραχή και δευτεροπαθής εάν η νόσος συσχετίζεται με ψωρίαση ή χρόνια φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

Στην καθημερινή πρακτική, η κλινική διάγνωση της ΑΣ συνήθως επιβεβαιώνεται με την ακτινολογική διάγνωση ιερολαγονίτιδας. Άλλωστε, πολλοί θεωρούν την ΑΣ ως “συμπτωματική ιερολαγονίτιδα”. Όμως, η παρουσία της ιερολαγονίτιδας μόνο, δεν σημαίνει απαραίτητα την ύπαρξη ΑΣ. Επιπλέον, αν και ακτινολογικά η ιερολαγονίτιδα είναι πολύ συχνή στην ΑΣ, δεν αποτελεί ούτε πρόωμη αλλά ούτε και απαραίτητη εκδήλωση της νόσου [2].

Η έλλειψη τόσο ευαισθησίας όσο και ειδικότητας των αρχικών κριτηρίων της Νέας Υόρκης, οδήγησε στην τροποποίηση των κριτηρίων αυτών (Πίνακας 4) [3].

Με την τροποποίηση αυτή, η ευαισθησία αυξήθηκε από το 76% στο 83%, ενώ η ειδικότητα μειώθηκε μόνο κατά 1% (από το 99% στο 98%).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4 Κριτήρια για την Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα

A. Κριτήρια της Ρώμης, 1961

1. Οσφυαλγία και δυσκαμψία διάρκειας πάνω από τρεις μήνες που δεν ανακουφίζεται με την κατάκλιση.
2. Άλγος και δυσκαμψία θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης.
3. Περιορισμένη κίνηση στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης.
4. Περιορισμένη έκπτυξη του θώρακα.
5. Ιστορικό ιριδοκυκλίτιδας.

Απαιτούνται: Θετικές ακτινογραφίες (αμφοτερόπλευρη ιερολαγονίτιδα) συν ένα ή περισσότερα κλινικά κριτήρια

Ή

τέσσερα εκ των πέντε κλινικών κριτηρίων που αναφέρονται παραπάνω.

B. Κριτήρια της Νέας Υόρκης, 1966

1. Ιστορικό άλγους στην οσφυϊκή μοίρα
2. Περιορισμός της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε κινήσεις έκτασης, προσαγωγής και απαγωγής.
3. Περιορισμός της θωρακικής έκπτυξης στα 2,5cm ή λιγότερο στο επίπεδο του 4^{ου} μεσοπλεύριου διαστήματος.

Απαιτούνται: Θετικές ακτινογραφίες (στάδιο 3-4 αμφοτερόπλευρης ιερολαγονίτιδας)

Ή

στάδιο 3-4 ετερόπλευρης ιερολαγονίτιδας ή στάδιο 2 αμφοτερόπλευρης και κλινικό κριτήριο 2 ή και κλινικά κριτήρια 1 και 3.

Πιθανή ΑΣ: στάδιο 3-4 αμφοτερόπλευρης ιερολαγονίτιδας χωρίς κλινικά κριτήρια.

Γ. Τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης, 1984

1. Οσφυαλγία διάρκειας τουλάχιστον τριών μηνών που βελτιώνεται με την άσκηση και δεν ανακουφίζεται με την κατάκλιση.
2. Περιορισμός της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε πλάγιες και πρόσθιες κινήσεις.
3. Μείωση της θωρακικής έκπτυξης (σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές για την ηλικία και το φύλο).
4. α) ετερόπλευρη ιερολαγονίτιδα βαθμού 3-4.
β) αμφοτερόπλευρη ιερολαγονίτιδα βαθμού 2-4.

Απαιτούνται: 4^α) ή 4^β) συν οποιοδήποτε κλινικό κριτήριο μεταξύ των τριών πρώτων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

2.1 Επιπολασμός της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας

Διάφορες μελέτες βασισμένες σε νοσοκομειακά αρχεία δυτικών χωρών έχουν καταλήξει στο γεγονός ότι ο επιπολασμός της ΑΣ είναι περίπου 0,10%, με μικρή ποικιλία μεταξύ των μελετών (Πίνακας 5).

Επιπλέον, είναι εντυπωσιακό το γεγονός ότι τα επίπεδα επιπολασμού της ΑΣ που έχουν καταγραφεί μέσα από τη μελέτη νοσοκομειακών αρχείων, φαίνονται να έχουν παραμείνει σταθερά στις τιμές 0,10-0,20%, μέσα σε ένα διάστημα πέντε δεκαετιών (καμιά σημαντική αυξομείωση δεν έχει παρατηρηθεί). Πράγματι, μια αύξηση στα επίπεδα ΑΣ θα περιμέναμε να είχε πραγματοποιηθεί αλλά αυτό δεν έχει γίνει. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, έχει βελτιωθεί η διαθεσιμότητα των απλών ακτινογραφιών στη διάγνωση της ΑΣ, αλλά επίσης, η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας έχει καταστήσει εφικτή τη διάγνωση της ΑΣ σε πρώιμα στάδια.

Μια εξήγηση αυτού του γεγονότος θα μπορούσε να δοθεί αν λάβουμε υπόψη το γεγονός ότι μόνο οι ασθενείς με πιο προχωρημένη και πιο τυπική μορφή της νόσου προσέρχονται σε νοσοκομειακά ιδρύματα, και αυτές ακριβώς οι περιπτώσεις ασθενών σπάνια παρουσιάζουν διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα.

Οι μελέτες που έχουν βασιστεί σε νοσοκομειακά αρχεία, επιπροσθέτως, έχουν καταγράψει με σαφήνεια την ανδρική υπεροχή στη νόσο. Όμως, μελέτες που αναφέρουν λόγο ανδρών προς γυναικών της τάξεως του 10-20:1 θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Πολλές από αυτές τις αναφορές βασίστηκαν σε αρχεία στρατιωτικών νοσοκομείων στα οποία η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες. Επιπλέον θα πρέπει πάντα να έχουμε υπόψη μας την πιθανότητα αρνητικού σφάλματος προς τα θήλεα άτομα καθώς αυτά έχουν μικρότερη πιθανότητα να απευθύνονται σε θεραπευτή λόγω ενοχλήσεων στην οσφύ.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5 Επιπολασμός της ΑΣ σε νοσοκομειακούς ασθενείς

Περιοχή	Επιπολασμός ΑΣ (%)			Επιπολασμός HLA-B ₂₇ στον πληθυσμό (%)
	Άρρενες	Θηλείς	Σύνολο	
Αγγλία [4]	-	-	0,05-0,10	-
Νορβηγία [5]	0,31	0,60	-	10,00
Η.Π.Α. [6]	0,40	0,05	0,23	8,00
Βουλγαρία	0,30	0,07	-	-
Ρουμανία [7]	-	-	0,11	-
Η.Π.Α. [8]	0,03	-	-	8,00
Η.Π.Α. [8]	0,01	-	-	0,00-2,00
Ολλανδία [9]	-	-	0,08	7,80
Ιράκ [10]	-	-	0,07	2,10
Η.Π.Α. [11]	0,20	0,07	0,13	8,00
Νορβηγία [12]	-	-	0,08	15,90
Αλάσκα (Inuit) [13]	0,20	0,00	0,10	25,00
Αλάσκα (Yupik) [14]	0,30	0,10	0,20	40,00

Επιπροσθέτως, οι εθελοντές αίματος έχουν χρησιμοποιηθεί ως ένα δείγμα του γενικού πληθυσμού το οποίο αφού αρχικά ελέγχεται για HLA-B₂₇, υπόκεινται μετέπειτα σε επιπλέον εξετάσεις. Όμως, τέτοιες μελέτες έχουν καταλήξει σε αντικρουόμενα αποτελέσματα αναφορικά με την συχνότητα της ΑΣ (Πίνακας 6).

Ο επιπολασμός της ΑΣ μεταξύ B₂₇-θετικών εθελοντών ποικίλει από 0% έως 25% και μεταξύ B₂₇-αρνητικών δωρητών μεταξύ 0% και 5,60%. Οι λόγοι για τις προφανείς διαφορές στις μελέτες περιλαμβάνουν την ποικιλία (εκ μέρους των μελετητών) στην ανάγνωση των ακτινογραφιών των ιερολαγονίων αρθρώσεων, αλλά και το γεγονός ότι οι εθελοντές αίματος δεν μπορούν πάντα να θεωρηθούν ως αντιπρόσωποι του γενικού πληθυσμού. Συνήθως επιλέγονται λόγω έλλειψης κάποιας γνωστής ασθένειας, ενώ κλασικές περιπτώσεις ασθενών με ΑΣ, πιθανώς να μην προσέρχονται εθελοντικά σε τέτοιες ιατρικές υπηρεσίες. Επομένως, είναι πιθανό ότι κάποιες από τις ομάδες πληθυσμού που έχουν μελετηθεί, να έχουν δώσει ψευδώς επίπεδα επιπολασμού, μικρότερα από αυτά που ισχύουν στο γενικό πληθυσμό.

Ο επιπολασμός της ΑΣ στο γενικό πληθυσμό βασιζόμενος σε μελέτες εθελοντών αίματος ποικίλλει από 0,10% έως 2,00%. Μια πρόσφατη μελέτη από το Βερολίνο (Γερμανία), αποκάλυψε μια συχνότητα ΣΠΑ μεταξύ δωρητών αίματος της τάξεως του 13,61% δίνοντας έναν επιπολασμό της ΑΣ 0,86% στον γενικό πληθυσμό [15].

Έως σήμερα όμως, οι περισσότερες μελέτες εθελοντών αίματος δεν έχουν συνεισφέρει σημαντικά στην εκτίμηση του πραγματικού επιπολασμού της ΑΣ. Επιπλέον, κάποιες μελέτες εθελοντών αίματος [16] καταγράφουν μια σχεδόν ισότιμη εμφάνιση ΑΣ αναφορικά με το φύλο, ενώ άλλες αναφέρουν μια σημαντική υπεροχή των ανδρών.

Αναφορικά με επιδημιολογικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε διάφορους γεωγραφικούς πληθυσμούς, θα μπορούσαμε να συμπεράνουμε γενικά ότι στη Β.Αμερική, Β.Σκανδιναβία, Σιβηρία και Ασία ένα ποσοστό της τάξης του 4-7% των HLA-B₂₇-θετικών πληθυσμών θα έχουν τη νόσο, και ότι ο επιπολασμός της ΑΣ συσχετίζεται αδρά μόνο με τη συχνότητα του αντιγόνου αυτού στους επιμέρους πληθυσμούς (Πίνακας 7).

ΠΙΝΑΚΑΣ 6 Συχνότητα ΑΣ μεταξύ ασθενών με HLA-B₂₇

Συγγραφέας	Αριθμός Ασθενών		Επιπολασμός	
	B ₂₇ ⁺	B ₂₇ ⁻	B ₂₇ ⁺	B ₂₇ ⁻
Μελέτες εθελοντών αίματος				
- Calvin and Fries ^[16]	78	126	20,00	5,60
- Truog ^[17]	41	147	19,50	0,70
- Cohen ^[18]	24	31	25,00	0,00
- Thorel	39	40	12,80	2,50
- Chappel ^[19]	32	22	3,10	0,00
- Christiansen ^[20]	61	35	0,00	0,00
Πληθυσμιακές μελέτες				
- Gofton	104	-	8,20	-
- Gomor ^[21]	-	-	1,80	0,02
- Contu ^[22]	26	50	15,40	0,00
- Alcalay ^[23]	40	40	7,50	0,00
- Dawkins ^[24]	168	-	1,60	-
- Hollingsworth ^[25]	125	-	6,00-21,00	-
- Le Clerq and Russell ^[26]	84	-	1,20	-
- Van der Linden ^[27]	230	2727	1,30	0,15
- Gran ^[12]	-	-	6,70	0,20
- Johnsen ^[28]	-	-	5,20	-

ΠΙΝΑΚΑΣ 7 Επιπολασμός ΑΣ βασισμένος σε πληθυσμιακές μελέτες

Περιοχή	Άνδρες	Γυναίκες	Σύνολο	HLA-B ₂₇ στον πληθυσμό (%)
Καναδάς ^[29]	6,20	-	-	50,00
Ουγγαρία ^[21]	0,40	0,08	0,23	12,90
Τουρκία ^[30]	0,14	-	-	-
Η.Π.Α. ^[31]	-	0,00	0,00	13,60
Φινλανδία ^[32]	-	-	0,40-1,60	14,00-16,00
Ολλανδία ^[27]	-	-	0,10	7,80
Φινλανδία	-	-	1,03	14,00
Β.Νορβηγία ^[12]	2,20	0,60	1,10-1,40	15,90
Νέα Γουινέα ^[33]	-	-	0,90	25,90
Νορβηγία ^[28]	-	-	1,32	26,00

Αναφορικά με τους πληθυσμούς λευκών ατόμων, ο επιπολασμός της ΑΣ κυμαίνεται μεταξύ 0,50-1,00%, ενώ σε λίγους μόνο πληθυσμούς αναφέρονται επίπεδα επιπολασμού που κυμαίνονται μεταξύ των τιμών 1,00-2,00%. Από την άλλη, σε πληθυσμούς μαύρων ατόμων δεν είναι καθόλου συχνή η εμφάνιση τόσο της ΑΣ όσο και HLA-B₂₇ γονιδίων. Επιπλέον, σε αναπτυσσόμενες χώρες, μελέτες επιπολασμού δεν έχουν γίνει ακόμα. Υπάρχουν λίγες μόνο αναφορές από νοσοκομεία της Αφρικής [34-36] που καταδεικνύουν ότι η ΑΣ είναι μια σπάνια αλλά σοβαρή νόσος που παρουσιάζεται μάλλον αργά και συνήθως δεν συνδυάζεται με εξωαρθρική προσβολή και HLA-B₂₇.

Οι πληθυσμιακές μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι η ΑΣ δεν θα πρέπει να θεωρείται ως μια σπάνια νόσος μεταξύ γυναικών. Πιθανώς ένα κλάσμα 5:1 ανδρών προς γυναικών είναι πιο κοντά στην πραγματικότητα από τον αντίστοιχο λόγο που αναφέρουν άλλες μελέτες και είναι της τάξης του 10-20:1. Οι πληθυσμιακές μελέτες πάντως δεν έχουν δείξει αποτελέσματα που να υποστηρίζουν μια σχεδόν ισότιμη εμφάνιση μεταξύ των δύο φύλων, όπως οι μελέτες που έχουν βασιστεί σε εθελοντές αίματος [16].

Εν κατακλείδι, τόσο οι πληθυσμιακές μελέτες [12, 28], όσο και μελέτες που έχουν βασιστεί σε νοσοκομειακά αρχεία [1], καταδεικνύουν ότι ο μεγαλύτερος επιπολασμός ΑΣ βρίσκεται στις ηλικιακές ομάδες 40-45 ετών και ότι τα επίπεδα επιπολασμού της νόσου μετά την πάροδο των 60 ετών της ηλικίας του ασθενούς, παρουσιάζουν μια σημαντική μείωση.

2.2 Επίπτωση της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας

Τα επίπεδα επίπτωσης της ΑΣ απορρέουν κυρίως από μελέτες νοσοκομειακών αρχείων και σύμφωνα με τον Carter [11] η συνολική ετήσια επίπτωση της νόσου στους λευκούς Αμερικανούς είναι 6,6 ανά 100.000 κατοίκους. Τα επίπεδα επίπτωσης προσαρτώμενα κατά ηλικία και φύλο της πρώιμης ΑΣ για τα έτη 1935-1989 στην ίδια περιοχή ήταν 6,3 ανά 100.000 κατοίκους, δείχνοντας ουσιαστικά ότι δεν υπάρχει καμιά ουσιώδης αυξομείωση της συχνότητας της νόσου [37].

Τέλος, μια πρόσφατη μελέτη από τη Φινλανδία [38] αναφέρει ότι η ετήσια επίπτωση της ΑΣ μεταξύ ατόμων ηλικίας 16 ετών και άνω ήταν 6,9 ανά 100.000 κατοίκους για τα έτη 1980, 1985 και 1990 – επίπεδα δηλαδή παρόμοια με εκείνα που αναφέρει ο Carter για τους λευκούς Αμερικανούς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑΣ

3.1 Αντιγόνα – στόχοι σε πειραματόζωα

Έχουν αναπτυχθεί πολλά πειραματικά μοντέλα σπονδυλοαρθροπαθειών σε ζώα, στην προσπάθεια να αναπαραχθεί η αυτοάνοση απάντηση στα αντιγόνα που υπάρχουν στον αρθρικό υμένα και στον ινώδη ιστό. Ένα από αυτά περιλαμβάνει ένα μοντέλο πολυαρθρίτιδας και σπονδυλίτιδας σε επίμυες, που ομοιάζει με την ΑΣ στον άνθρωπο. Στο μοντέλο αυτό προάγεται η χυμική και κυτταρική ανοσία στην αγκρεκάνη σε Balb/c ποντικούς μετά από ανοσοποίηση με πρωτεογλυκάνες από ανθρώπινο εμβρυικό υμένα [39]. Με την προϋπόθεση ότι από τις πρωτεογλυκάνες που χρησιμοποιούνται έχουν αφαιρεθεί οι αλυσίδες θειικής κερατάνης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν πρωτεογλυκάνες που είναι είτε βόειες είτε μπορεί να προέρχονται από αρθρικό υμένα ενηλίκων ανθρώπων— η απομάκρυνση των αλυσίδων είναι απαραίτητη μιας και εμποδίζουν την απάντηση των Τ-λεμφοκυττάρων μειώνοντας την αντιγονική επεξεργασία από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Η παθητική μεταφορά από ποντίκια με αρθρίτιδα σε “παρθένο” (naïve) ποντικούς απαιτεί την παρουσία CD_8^+ όσο και CD_4^+ Τ λεμφοκυττάρων [40].

Πολυαρθρίτιδα και σπονδυλίτιδα μπορεί επίσης να προκληθεί με την ανοσοποίηση είτε με την απομονωμένη σφαιρική περιοχή G_1 της αγκρεκάνης είτε με το πρωτεϊνικό τμήμα του συνδέσμου που ενώνει την αγκρεκάνη με το υαλουρονικό οξύ. Η ανοσοποίηση με βερσικάνες, μια πρωτεογλυκάνη που περιέχει μια περιοχή G_1 - ανευρίσκεται στους μεσοσπονδύλιους δίσκους και παράγεται από τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών των τοιχωμάτων των αρτηριών καθώς και από τους οστεοβλάστες – μπορεί να προκαλέσει ιερολαγονίτιδα ή σπονδυλίτιδα χωρίς όμως περιφερική αρθρίτιδα.

Είναι δυνατό να προκληθεί οστεοποϊός ενθεσοπάθεια κυρίως στον Αχίλλειο τένοντα και στον τένοντα της επιγονατίδος σε ποντικούς Wistar Furth μετά από ανοσοποίησή τους με ενδογενή ανθρώπινο εμβρυικό κολλαγόνο τύπου II και μουραμηλικό διπεπτιδίο [41]. Τα πειραματόζωα αυτά αναπτύσσουν επιπροσθέτως σπονδυλοδισκίτιδα με την αρχική βλάβη να εντοπίζεται στις γωνίες των μεσοσπονδύλιων δίσκων μοιάζοντας με την βλάβη Romanus στην ΑΣ και οδηγώντας τελικά σε δημιουργία συνδεσμόφυτων. Στο μοντέλο αυτό ωστόσο δεν παρατηρήθηκαν φλεγμονώδεις βλάβες στις ιερολαγονίες

αρθρώσεις, στο οπίσθιο διαμέρισμα του οφθαλμού ή στην καρδιά, ενώ ανοσία στο κολλαγόνο περιγράφεται εκτός από την ΑΣ και στην ρευματοειδή αρθρίτιδα [42].

3.2 Αντιγόνα – στόχοι σε μελέτες ανθρώπων

Κυτταρική ανοσία έχει αναφερθεί τόσο στις πρωτεογλυκάνες όσο και στην πρωτεΐνη “σύνδεσμο” σε ασθενείς με ΑΣ και σε μικρότερη έκταση σε ασθενείς με ΡΑ. Αντιθέτως κυτταρική και χυμική ανοσία στο κολλαγόνο τύπου II έχει παρατηρηθεί συνηθέστερα στην ΡΑ και πολύ λιγότερο στην ΑΣ.

Μια ειδική απάντηση των CD_4^+ Τ-λεμφοκυττάρων στην περιοχή G1 της αγκρεκάνης αναδείχθηκε στην ΑΣ τόσο στο περιφερικό αίμα όσο και στο αρθρικό υγρό, μέσω της καταμέτρησης των ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων με ενδοκυττάρια χρώση για ιντερφερόνη- γ (IFN γ) και παράγοντα νέκρωσης του όγκου- α (TNF- α) μετά από έκθεση στο αντιγόνο. Η παρουσία παρεμφερούς απάντησης Τ-λεμφοκυττάρων στην ΡΑ υπονοεί ότι η κυτταρική ανοσία σε αυτά τα αντιγόνα μπορεί να αντανακλά την καταστροφή του υμένα με την συνακόλουθη έκθεση στα νέο-αντιγόνα.

3.3 Παθοφυσιολογία της οστεΐτιδας

Η βάση της χαρακτηριστικής παρουσίας του “οιδήματος” του οστού που βρίσκεται παρακείμενα της περιοχής της ενεργού ενθεσίτιδας καθώς και της περιοχής κάτωθεν του χόνδρου, δεν είναι ακόμη ξεκάθαρη και αυτό παρά το γεγονός ότι πρόσφατες μελέτες της ένθεσης του Αχίλλειου τένοντος στους ποντικούς προβάλλει έναν μηχανισμό με τον οποίο η ανοσοποίηση ενάντια στα αντιγόνα που προέρχονται από τον χόνδρο μπορεί να προκύψει στην περιοχή επαφής οστού και χόνδρου.

Συγκεκριμένα, διαδοχικές ιστολογικές μελέτες κατέδειξαν εισβολή ινοχόνδρινων στοιχείων στις ενθέσεις μέσω αγγείων που προέρχονται από τον μυελό των οστών ακολουθούμενη από ενδοχόνδρική οστεοποίηση [43]. Μηχανικοί ή δομικοί παράγοντες μπορούν να καθορίσουν την ροπή στην φλεγμονή σε μια συγκεκριμένη περιοχή, επηρεάζοντας το πάχος του οστού κάτω από τον χόνδρο.

Για παράδειγμα το οστό κάτω από τον χόνδρο μπορεί να απουσιάζει κατά τόπους στον σπονδυλικό χόνδρο καθώς και στις περιοχές πρόσφυσης ορισμένων τενόντων με αποτέλεσμα τμήματα του μυελού να έρχονται απευθείας σε επαφή με τις ινοχόνδρινες δομές. Η επαφή των αντιγόνων που προέρχονται από τις ινοχόνδρινες αυτές δομές με τα

αντιγόνο-παρουσιαστικά κύτταρα του μυελού του οστού μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονή του μυελού.

3.4 HLA-B₂₇ και άλλα γονίδια

Σε αντίθεση με την αβεβαιότητα που επικρατεί όσον αφορά την περιοχή “στόχο” της αρχικής βλάβης, η συσχέτιση μεταξύ ΑΣ και HLA-B₂₇ – για την οποία γίνεται πρώτη αναφορά το 1973 [44, 45] – αποτελεί την ισχυρότερη ανοσογενετική συσχέτιση που έχει παρατηρηθεί σε οποιαδήποτε ανθρώπινη αυτοάνοση νόσο.

Η παρουσία οικογενούς συνάθροισης περιπτώσεων με ΑΣ έχει παρατηρηθεί εδώ και πολλά χρόνια ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΣ μειώνεται δραματικά όσο αυξάνει η γενεαλογική απόσταση μεταξύ των ατόμων. Μοντέλα επίπτωσης κινδύνου σε συγγενείς ασθενών με ΑΣ υπονοούν την ύπαρξη ενός ολιγο-γονιδιακού μοντέλου όπου 3 έως 9 γονίδια δρουν επιπροσθέτως με το B₂₇ μόριο[46]. Ο βαθμός της ομαδοποίησης αυτής μπορεί να εκτιμηθεί μέσω του “λόγου κινδύνου” “λ” – συχνότητα εμφάνισης της νόσου σε συγγενείς ασθενών προς συχνότητα εμφάνισης της νόσου στον γενικό πληθυσμό.

Στην ΑΣ λοιπόν ο λόγος αυτός για τα αδέρφια των ασθενών με ΑΣ είναι μεγαλύτερος του 50 [47]. Η μελέτη αυτή επίσης προτείνει ότι το 97% της πληθυσμιακής διαφοροποίησης μπορεί να εξηγηθεί με την παραδοχή της ύπαρξης συσσωρευτικών γονιδιακών επιδράσεων. Επιπροσθέτως στην μελέτη αναφέρεται ότι οι περιβαλλοντικές επιδράσεις είναι ευρέως διαδεδομένες αφού το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού εκτίθεται σε περιβαλλοντικές καταστάσεις που μπορούν να διεγείρουν την εμφάνιση της νόσου, ωστόσο θεωρεί ότι αυτές δεν έχουν καμία επίδραση στην πληθυσμιακή διαφοροποίηση.

Αντιθέτως φαίνεται ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν μεγαλύτερο ρόλο από ότι οι γενετικοί, όσον αφορά στην χρονική στιγμή της εκκίνησης της νόσου αφού παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συσχέτιση της εμφάνισης της νόσου με συγκεκριμένα ημερολογιακά έτη, ενώ δεν υπήρχε συσχέτιση με τα έτη της ηλικίας του ασθενούς κατά την εμφάνιση της νόσου. Οι γενετικοί παράγοντες πιθανά παίζουν σημαντικότερο ρόλο στο να επηρεάζουν την σοβαρότητα της νόσου, αφού ζεύγη αδερφών που εμφάνισαν τη νόσο είχαν βαθμό στην ανικανότητα, τον πόνο και την ακτινολογική καταστροφή, πολύ μεγαλύτερα από το αναμενόμενο.

Επιπροσθέτως υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις προς την κατεύθυνση της ύπαρξης δύο διαφορετικών φαινοτύπων ΑΣ όπου διαχωρίζονται πλήρως δύο ομάδες ασθενών με την μία να εμφανίζει εξω-αρθρικές εκδηλώσεις οι οποίες δεν υπάρχουν στην άλλη ομάδα.

Μελέτες διδύμων έδειξαν ότι μεταξύ τους υπάρχει μεγαλύτερη συσχέτιση με περιφερική αρθρίτιδα. Επιπροσθέτως έχει περιγραφεί μητρική επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου κυρίως για τις γυναίκες εκείνες με πρώιμη εκκίνηση της νόσου.

3.5 HLA-B₂₇ και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΑΣ σε άτομα HLA-B₂₇ θετικά είναι της τάξης του 2-5% ενώ το 90% με 95% των ατόμων λευκής φυλής που έχουν προσβληθεί από τη νόσο είναι HLA-B₂₇ θετικά. Η ισχύς της συσχέτισης αυτής ποικίλει μεταξύ φυλετικών ομάδων και διαφορετικών εθνοτήτων. Έτσι είναι λιγότερο εμφανής στους γηγενείς Ινδονησίας, Λιβανέζους, Ταϊλανδούς και νέγρους Δυτικο-Αφρικανούς [48]. Επιπροσθέτως η συχνότητα του HLA-B₂₇ σε ορισμένες περιοχές της Δυτικής Αφρικής πλησιάζει σε ποσοστά τη συχνότητα εκείνη που εμφανίζεται σε πληθυσμούς λευκών, παρόλο που η ΑΣ στις περιοχές αυτές είναι ελάχιστα συχνή, γεγονός που θέτει υποψίες για την ύπαρξη γενετικής προστασίας ή πιθανώς εμπλοκή περιβαλλοντικών παραγόντων.

Σε γενικές γραμμές ωστόσο, ο επιπολασμός της ΑΣ στον πληθυσμό είναι παρόμοιος με αυτόν του HLA-B₂₇. Μόλις το 60-80% από τα άτομα με συνυπάρχουσα ψωρίαση ή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου είναι HLA-B₂₇ θετικά γεγονός που συνηγορεί υπέρ της παρουσίας γονιδίων που σχετίζονται με την ανάπτυξη φλεγμονής στο δέρμα και στο γαστρεντερικό σύστημα. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις για την εμφάνιση σοβαρότερης μορφής της νόσου στα HLA-B₂₇ θετικά άτομα σε σχέση με τα HLA-B₂₇ αρνητικά, χωρίς ωστόσο αυτό να έχει μελετηθεί εκτενώς. Τέλος δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για τους HLA-B₂₇ ομοζυγώτες.

3.6 HLA-B₂₇ υπότυποι και ΑΣ

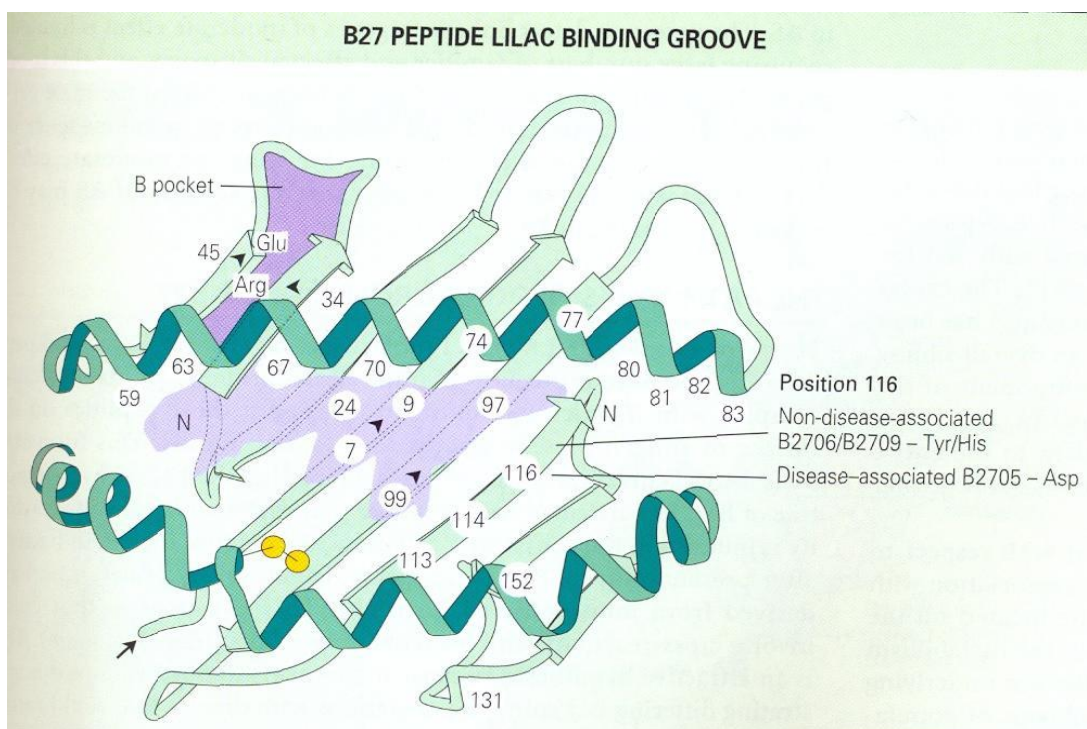
Έχουν καταγραφεί 25 υπότυποι του HLA-B₂₇ βάσει της ομολογίας των νουκλεοτιδικών ακολουθιών και φαίνεται πως κωδικοποιούν 23 διαφορετικά “προϊόντα”. Ο επιπολασμός των υποτύπων αυτών ποικίλει μεταξύ ομάδων διαφορετικών εθνοτήτων με το HLA-B*₂₇₀₅ να είναι το συχνότερα εμφανιζόμενο στους λευκούς ακολουθούμενο από το HLA-B*₂₇₀₂ ενώ και οι δύο υπότυποι έχουν συσχετισθεί με την ΑΣ. Ο επικρατέστερος

υπότυπος στην Ασία, μεταξύ Κινέζων και Ιαπώνων είναι ο HLA-B*₂₇₀₄ ενώ για τους υπόλοιπους Ασιάτες είναι ο HLA-B*₂₇₀₆. Ο υπότυπος HLA-B*₂₇₀₄ έχει ξεκάθαρη συσχέτιση με τη νόσο, ενώ ο HLA-B*₂₇₀₆ είναι ουδέτερος ή ελάχιστα συσχετιζόμενος [49].

Ο υπότυπος HLA-B*₂₇₀₃ παρατηρείται στη Δυτική Αφρική χωρίς να εμφανίζει συσχέτιση με τη νόσο, ενώ στον πληθυσμό αυτό φαίνεται ότι δεν υπάρχει συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου ούτε για τον υπότυπο HLA-B*₂₇₀₅. Ο υπότυπος HLA-B*₂₇₀₉ παρατηρήθηκε για πρώτη φορά στους κατοίκους της Σαρδηνίας και δεν φαίνεται να σχετίζεται με την ΑΣ [50]. Οι υπόλοιποι υπότυποι είναι εξαιρετικά σπάνιοι και ως εκ τούτου δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά στοιχεία για να εξαχθούν συμπεράσματα για την πιθανή συσχέτισή τους με τη νόσο.

Ο προσδιορισμός της κρυσταλλικής δομής του HLA-B*₂₇₀₅ και ο χαρακτηρισμός των ιδιοτήτων της πρόσδεσης του πεπτιδίου στον B*₂₇₀₅ και σε άλλους υποτύπους, υποδηλώνει την παρουσία ενός πιθανού μηχανισμού που συσχετίζει το B₂₇ μόριο με τη νόσο (Διάγραμμα 1). Αναλύσεις της αντιγονικής περιοχής πρόσδεσης του B₂₇ έχουν κυρίως επικεντρωθεί στις “θήκες” Α έως F – που σχετίζονται με τη νόσο – στις οποίες και “φιλοξενούνται” οι πλάγιες αλυσσοί καθώς και τα άμινο – και καρβόξυ – τελικά άκρα του αντιγονικού πεπτιδίου πρόσδεσης. Αυτό απέδειξε ότι η θήκη B (ή “θήκη 45”) που χαρακτηρίζεται από την παρουσία στη θέση 45 ενός καταλοίπου γλουταμίνης στην κορυφή της θήκης, είναι περιορισμένη ανάμεσα στους διάφορους υποτύπους των B₂₇ μορίων και διαφέρει από εκείνες των περισσότερων HLA-B μορίων [51].

Απομόνωση των πεπτιδίων που προσδένονται φυσικά στο B₂₇ απέδειξε ότι μοιράζονται ένα κοινό χαρακτηριστικό: την παρουσία μιας αργινίνης στη θέση 2, η οποία αντιδρά με το κατάλοιπο γλουταμίνης στη θέση 45 της B θήκης [52]. Οι παρατηρήσεις αυτές υποδεικνύουν ότι η B θήκη μπορεί να φέρει ειδικότητα για την πρόσδεση ενός δυνητικά αρθριτογόνου πεπτιδίου. Επιπροσθέτως έχει παρατηρηθεί ότι και οι δύο γνωστοί μη σχετιζόμενοι με τη νόσο υπότυποι, B*₂₇₀₉ και B*₂₇₀₆ διαφέρουν από τον B*₂₇₀₅ που σχετίζεται με τη νόσο στη θέση 116 που βρίσκεται στη θήκη F, περιοχή όπου προσδένεται η C- τελική αμινοξική περιοχή του πεπτιδίου (Εικόνα 1). Το γεγονός αυτό διαφοροποιεί την ικανότητα πρόσδεσης του B₂₇ και συνακολούθως την αναγνώρισή του από τα T κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα. Το B*₂₇₀₉ δεν προσδένει πεπτίδια με C- τελικό αμινοξύ την αργινίνη ή την τυροσίνη αποδεικνύοντας ότι και άλλες περιοχές εκτός από την B θήκη μπορούν επίσης να επηρεάσουν την πρόσδεση αρθριτογόνων πεπτιδίων.



Εικόνα 1. Δομή του HLA-B27 και η αντιγονική περιοχή πρόσδεσης του πεπτιδίου στον HLA-B27.

Μια ακόμη μελέτη έχει δείξει ότι η ύπαρξη διαφορετικής συνάφειας πρόσδεσης για έναν αυτο-επίτοπο, τον υποδοχέα 1 του VIP (Vasoactive Intestinal Peptide), μεταξύ των B^*_{2705} και B^*_{2709} , σχετίζεται με αυτο-ενεργοποίηση των $CD8^+$ T-λεμφοκυττάρων για τον επίτοπο αυτό και συσχέτιση με την εμφάνιση νόσου [53]. Παρόλο που ο ρόλος του συγκεκριμένου αυτο-επιτόπου στη νόσο παραμένει υποθετικός, η παρατήρηση αυτή ενισχύει την άποψη υπέρ της ανάμειξης ενός ή περισσότερων αρθριτογόνων πεπτιδίων στην παθογένεση της νόσου.

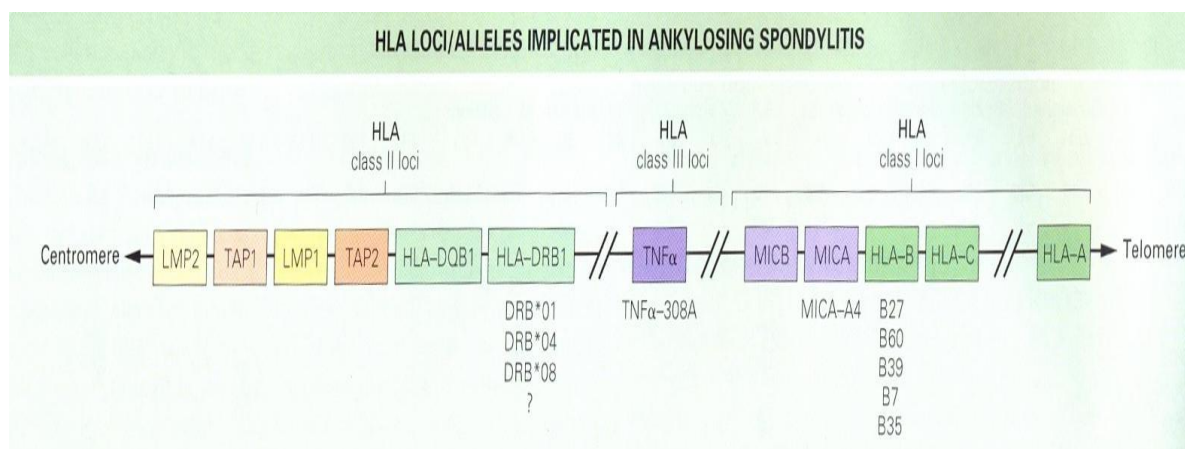
3.7 Non HLA B_{27} γονίδια και ΑΣ

Μελέτες διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων καθώς και οικογενειών με αρκετά προσβεβλημένα από τη νόσο μέλη έδειξαν ότι υπάρχει εμπλοκή του HLA- B_{60} στον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου σε HLA- B_{27} θετικά άτομα [54], ωστόσο αυτό δεν παρατηρείται σε μη λευκά άτομα. Αυξημένος κίνδυνος επίσης συσχετίστηκε με το B_{39} μόριο στους Λάπωνες στους οποίους ο επιπολασμός του B_{27} είναι χαμηλός χωρίς αυτό να παρατηρείται στους λευκούς ασθενείς. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι το HLA- B_{39}

εμφανίζει τον ίδιο αμινοξικό επίτοπο που απαρτίζει τη Β θήκη στο B₂₇ και έχει την ικανότητα να δεσμεύει τα ίδια πεπτιδία.

Έλεγχοι ολόκληρου του γονιδιώματος έχουν καταδείξει μια εκτεταμένη περιοχή εντός της HLA περιοχής που συνδέεται με τη νόσο, γεγονός που υπονοεί ότι μπορεί να υπάρχει ένας εκτεταμένος αριθμός HLA-απλοτύπων που εμπεριέχουν 2 ή και περισσότερα γονίδια συσχετιζόμενα με την προδιάθεση για νόσο. Αρκετές ομάδες έχουν μελετήσει πολυμορφισμούς στο γονίδιο του TNF-α που εντοπίζεται εντός της περιοχής HLA τάξης III, 250kb κεντρομερικά της HLA I περιοχής (Εικόνα 2). Οι πολυμορφισμοί του γονιδιακού τύπου του TNF-α που μελετήθηκαν περιλαμβάνουν αρκετούς πολυμορφισμούς “εκκινητές” και πέντε “μικρο-δορυφορικούς” γενετικούς δείκτες.

Οι συχνότερα μελετώμενες είναι οι δύο G/A νουκλεοτιδικές υποκαταστάσεις στις θέσεις -308 και -238 (σε σχέση με τη θέση εκκίνησης της μεταγραφής). Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην περιοχή -308 του σπανίου αλληλίου A σε ασθενείς με ΑΣ από τη Γερμανία και τη Σκωτία χωρίς όμως αυτό να παρατηρείται σε τρεις άλλους πληθυσμούς [55]. Διαφορές μεταξύ των προγονικών HLA απλοτύπων μπορεί να ευθύνονται για διαφορές στους πολυμορφισμούς μεταξύ των πληθυσμιακών ομάδων, γεγονός που αντανakλά ανισορροπία σύνδεσης με κάποιο άλλο HLA αλληλίο που σχετίζεται με τη νόσο. Υπάρχουν αρκετές αναφορές μελετών του συμπλέγματος MHC τάξεως I, και συγκεκριμένα των γονιδίων A και B – MICA και MICB – που εντοπίζονται κεντρομερικά του HLA-B και τελομερικά του γονιδιακού τύπου του TNF-α (Σχήμα 2). Το γονίδιο MICA μοιάζει με άλλα μόρια HLA τάξης I όσον αφορά την γενικότερη δομή του και εμφανίζει πολύ υψηλό πολυμορφισμό, ενώ εκφράζεται κατά κύριο λόγο στους ινοβλάστες και τα επιθηλιακά κύτταρα.



Εικόνα 2. HLA αλληλία που εμπλέκονται στην ΑΣ.

Σε γενικές γραμμές δεν έχουν περιγραφεί ανεξάρτητοι από το B₂₇ συσχετισμοί. Παρόλα αυτά ένα αλληλίο του MICA – το MICA*₀₀₈ – το οποίο βρίσκεται σε ανισορροπία σύνδεσης με το B*₂₇₀₆ φέρει μια μεταλλαγή στο διαμεμβρανικό του τμήμα με αποτέλεσμα την παραγωγή ενός περικεκομένου προϊόντος προς απέκκριση. Επιπροσθέτως παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του αλληλίου MICA-A₄ σε ασθενείς B₂₇ αρνητικούς από τη Σαρδηνία.

Σε μια μεγάλη μελέτη ασθενών-μαρτύρων που αφορούσε στους συσχετισμούς των HLA τάξεως II μορίων σε λευκούς ασθενείς του Ηνωμένου Βασιλείου αναδείχτηκε μια ασθενής- ωστόσο σημαντική- αύξηση του κινδύνου σε σχέση με τα αλληλία HLA-DR B₁*₀₁ και HLA-DRB₁*₀₈ χωρίς να υπάρχει συνάρτηση με το HLA-B₂₇ [56].

Ένας ακόμη γονιδιακός τόπος στο DRB1 ή κοντά σε αυτό, φαίνεται να εμπλέκεται σε ανάλυση σύνδεσης ή ανίχνευσης ολόκληρου του γονιδιώματος. Υπάρχει μια επιστημονική εργασία όπου μελετήθηκε η πιθανότητα συνεισφοράς των HLA τάξης II γονιδίων τα οποία αναμιγνύονται στη διαδικασία της αντιγονικής επεξεργασίας και μεταφοράς. Τα γονίδια αυτά εντοπίζονται κεντρομερικά του HLA-DQ και περιλαμβάνουν δύο γονίδια – LMP₂ και LMP₇ – τα οποία κωδικοποιούν τις επαγόμενες από την IFN-γ υπομονάδες του πρωτεοσώματος (μια “πολύ-καταλυτική” πρωτεΐνωση που αποδομεί κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες σε πεπτίδια) και ακόμη δύο γονίδια – TAP₁ και TAP₂ – που κωδικοποιούν πεπτιδία μεταφορείς – υπεύθυνα για τη μεταφορά πεπτιδίων από το κυτταρόπλασμα στο ενδοπλασματικό δίκτυο για τη σύνδεση των τελευταίων στα HLA τάξεως I μόρια. Ωστόσο δεν αναφέρθηκαν με βεβαιότητα συσχετισμοί μεταξύ των πολυμορφισμών αυτών των γονιδίων και της νόσου.

3.8 Non HLA γονίδια και ΑΣ

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που υποστηρίζουν τον ρόλο κάποιων μη HLA γονιδίων στην ΑΣ. Αρχικά αναφέρουμε την παρατήρηση της ύπαρξης ασυμφωνίας με τη νόσο σε ποσοστό 75% σε πανομοιότυπα δίδυμα, σε σύγκριση με 27% σε HLA-B₂₇ διζυγωτικά δίδυμα. Κατά δεύτερο λόγο υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για τη νόσο στους B₂₇ θετικούς πρώτου βαθμού συγγενείς ατόμων με ΑΣ (10-20%) σε σύγκριση με τα B₂₇ θετικά άτομα του γενικού πληθυσμού (2-5%) [57].

Μελέτες ασθενών-μαρτύρων αναφορικά με τους μη-HLA δείκτες είναι ιδιαίτερα αντιφατικές, εκτός από δύο αναφορές οι οποίες περιγράφουν μια συσχέτιση με τον πολυμορφισμό του γονιδίου για το κυτόχρωμα P₄₅₀ (CYP_{2D6}) που εντοπίζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 22 [58]. Το γονίδιο αυτό αναμιγνύεται στο μεταβολισμό μιας

πλειάδας φαρμάκων ή χημικών ουσιών, παρόλο που ο μηχανισμός πίσω από αυτή τη σχέση δεν είναι κατανοητός. Για την αντιμετώπιση του προβλήματος της εγγενούς αυτής διαστρωμάτωσης που παρατηρείται στις μελέτες ασθενών-μαρτύρων, έγιναν αναλύσεις ολόκληρου του γονιδιώματος οικογενειών με πολλαπλά περιστατικά, χρησιμοποιώντας “μικρο-δορυφορικούς” δείκτες για την αναγνώριση πιθανής ύπαρξης περιοχών που συνδέονται με την ΑΣ. Οι μη-HLA περιοχές που φάνηκε να έχουν “ύποπτη” ή ισχυρότερη συσχέτιση με τη νόσο αναφέρθηκαν στα χρωμοσώματα 1p, 2q, 9q, 10q, 16q και 19q ωστόσο η όποια συνεισφορά συγκεκριμένων γενετικών τόπων ήταν ασθενής ($\lambda < 1,9$) [59].

Η πιο σταθερή συσχέτιση παρατηρήθηκε με δείκτες στο χρωμόσωμα 2q. Γενετικοί τόποι στο χρωμόσωμα 16q επέδειξαν επίσης συσχέτιση με τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, παρόλο που οι τόποι αυτοί βρίσκονται σε περιοχή διαφορετική από εκείνη που φαίνεται να αναμειγνύεται με την ΑΣ. Η δυνατότητα ανίχνευσης συσχέτισης γονιδίων με μετρίου βαθμού επίδραση είναι περιορισμένη, μιας και απαιτείται μεγάλος αριθμός οικογενειών και ζεύγη ασθενών-συγγενών, ενώ για το λόγο αυτό παρατηρούνται αντιφάσεις στις διάφορες αναφορές.

Δεδομένης της επικράτησης στο ανδρικό φύλο, ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις συσχέτισης σε γενετικό τόπο στο X χρωμόσωμα για γονίδια με μετρίου βαθμού επίδραση ($\lambda \geq 1,5$) [60]. Τέλος, μια αναφορά έδειξε ότι η σοβαρότητα της ΑΣ μπορεί να συνδέεται με μη-HLA γενετικό τόπο [61].

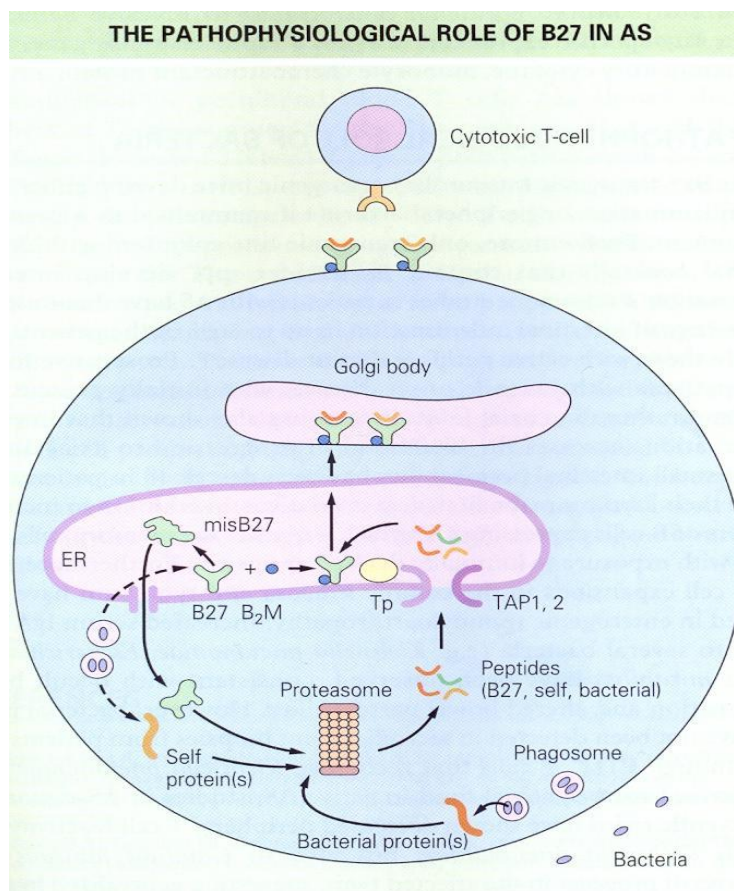
3.9 Ο παθοφυσιολογικός ρόλος του HLA-B27

Ο πρωταρχικός ρόλος των HLA τάξης I μορίων όπως είναι το B₂₇ μόριο, είναι να δεσμεύουν τα πεπτίδια, προερχόμενα από πρωτεόλυση ενδοκυττάρων πρωτεϊνών, σε ένα σύμπλοκο τριών μορίων με β₂-μικροσφαιρίνη το οποίο παρουσιάζει τα πεπτίδια από την επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων στα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα. Αυτό αποτελεί τη βάση για την παρούσα κύρια υπόθεση όσον αφορά τον παθοφυσιολογικό ρόλο του B₂₇ μορίου.

Πιο συγκεκριμένα, έχει προταθεί ότι η αυτοαντιδραστικότητα των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων επάγεται κατά τη διάρκεια της T-μεσολαβούσης κυτταρικής αντίδρασης σε ορισμένα βακτήρια μετά την παρουσίαση από το B₂₇ ενός αρθριτογόνου αυτοαντιδραστικού πεπτιδίου το οποίο ενδεχομένως προέρχεται από τον αρθρικό χόνδρο ή τον χόνδρο των ενθέσεων. Πρόκειται για μια διαδικασία η οποία πιθανώς να συμπεριλαμβάνει διασταυρούμενη αντίδραση με πεπτίδια προερχόμενα από βακτήρια

(Εικόνα 3). Αυτή είναι μια ελκυστική υπόθεση μιας και συνάδει με τις παρατηρήσεις που επιδεικνύουν B₂₇ υποτύπους με διάφορες συσχετίσεις με τη νόσο που μπορεί να αντικατοπτρίζουν διαφορές μεταξύ των ειδικοτήτων στην πρόσδεση των πεπτιδίων.

Μια δεύτερη υπόθεση προτείνει ότι πεπτίδια προερχόμενα από το ίδιο το B₂₇ μπορεί να είναι αρθριτογόνα όταν αυτά παρουσιάζονται από το B₂₇ στα T-κυτταροτοξικά κύτταρα ή από τάξης II μόρια σε CD₄⁺ T-λεμφοκύτταρα. Μια τρίτη, προτείνει ότι τα B₂₇ μόρια έχουν επιπρόσθετες ειδικές βιολογικές ιδιότητες, που δεν σχετίζονται με την αντιγονοπαρουσίαση, και οι οποίες προάγουν την φλεγμονή μόλις εκτεθούν σε παθοφυσιολογικά ερεθίσματα. Οι παραπάνω υποθέσεις έχουν διερευνηθεί σε αρκετά μοντέλα πειραματόζων.

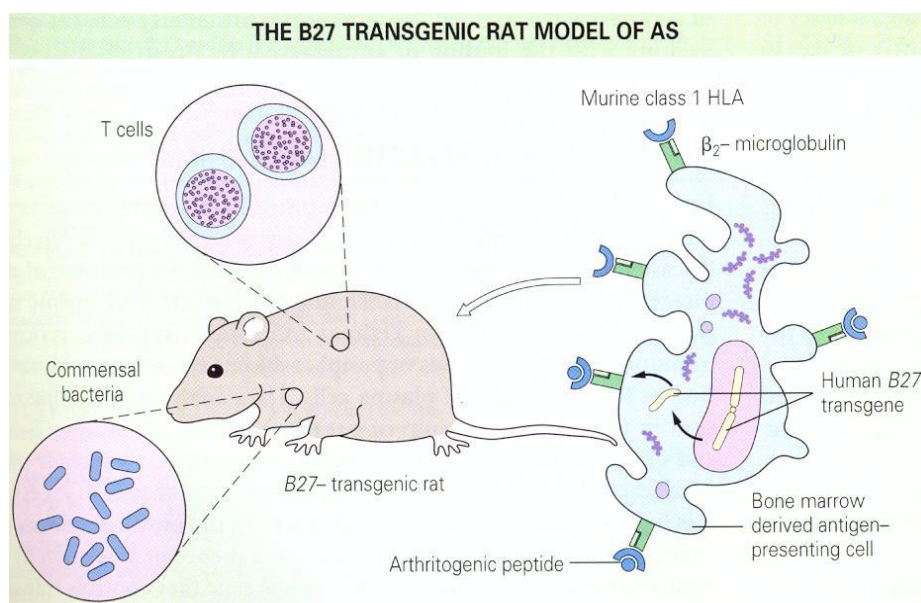


Εικόνα 3. Ο παθοφυσιολογικός ρόλος του B27 στην ΑΣ.

Μία διαφοροποιημένη αλληλεπίδραση μεταξύ παθογόνου-ξενιστή φαίνεται να σχετίζεται με αποκλίνουσα αντιγονική επεξεργασία των πρωτεϊνών του ιδίου (self proteins) οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν το ίδιο το B₂₇ μετά από κάποια διαταραχή στην αναδίπλωση της βαριάς αλυσίδας του – misB₂₇ – και παρακώλυση της μεταφοράς του από το ενδοπλασματικό δίκτυο. Η περιορισμένη στο B₂₇ αντιγονική παρουσίαση ενός ή περισσότερων αρθριτογόνων πεπτιδίων μπορεί να πυροδοτήσει την ενεργοποίηση των κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων μέσω διασταυρούμενης αντίδρασης με ένα ή περισσότερα αντιβακτηριδιακά πεπτίδια[62].

3.10 B₂₇ – διαγονιδιακά μοντέλα σε πειραματόζωα

Η ανάπτυξη του πειραματικού διαγονιδιακού μοντέλου του ανθρώπινου HLA-B₂₇ σε ποντικούς αύξησε αρκετά τον βαθμό κατανόησης του άμεσου ρόλου του B₂₇ μορίου στην παθογένεση της νόσου: τα πειραματόζωα αυτά αναπτύσσουν σε ηλικία 16 εβδομάδων μια χρόνια φλεγμονή του γαστρεντερικού συστήματος (ΓΕΣ) ομοιάζουσα με τη νόσο του Crohn, η οποία ακολουθείται από την ανάπτυξη περιφερικής ή αξονικής αρθρίτιδας στο 70% των ποντικών που έφτασαν την ηλικία των 20 εβδομάδων [63]. Όπως και στους ανθρώπους η νόσος είναι συχνότερη αλλά και σοβαρότερη στα άρρενα πειραματόζωα. Η ανάπτυξη της νόσου σχετίζεται με υψηλό αριθμό αντιγράφων B₂₇, δεν απαιτεί την ύπαρξη θύμου αδένος αλλά απαιτεί την έκφραση του B₂₇ σε κάποιο κύτταρο προερχόμενο από τον μυελό των οστών αλλά και την ύπαρξη Τ-λεμφοκυττάρων (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Το B27 διαγονιδιακό μοντέλο σε ποντικούς.

Σε πειράματα θετής μεταφοράς σε αθυμικούς ποντικούς φαίνεται ότι η νόσος μπορεί να αναπαραχθεί με την μεταφορά CD_4^+ T-λεμφοκυττάρων αλλά όχι με CD_8^+ T-λεμφοκύτταρα προερχόμενα από τον θύμο. Ωστόσο, μετά από την απαλοιφή των CD_8^+ T-λεμφοκυττάρων που δεν προέρχονται από τον θύμο, με χορήγηση anti- $CD_{8\alpha}$ μονοκλωνικού αντισώματος, η νόσος βελτιώθηκε.

Σε επιρρεπή στη νόσο πειραματόζωα έχει περιγραφεί διαταραχή της λειτουργίας της αντιγονοπαρουσίασης των δενδριτικών κυττάρων παρά την κατά τα άλλα φυσιολογική επιφανειακή έκφραση των μορίων εκείνων που είναι σημαντικά για την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Η σημαντικότητα πολλαπλών μη B_{27} γονιδίων αναδεικνύεται με την κατάργηση της νόσου όταν τα πειραματόζωα διασταυρώνονται με Dark Agaiti (DA) ποντικούς. Τα πειραματόζωα εκείνα που διατηρήθηκαν σε ένα περιβάλλον στείρο μικροβίων δεν αναπτύσσουν ούτε κολίτιδα ούτε αρθρίτιδα μέχρι να μεταφερθούν στο περιβάλλον του εργαστηρίου [64].

Μετάλλαξη του καταλοίπου κυστεΐνης με σερίνη στη θέση 67, που αποτελεί τμήμα της B-θήκης και συνακόλουθη διαγονιδιακή έκφραση του μεταλλαγμένου αυτού B_{27} μορίου σε ποντικούς, οδηγεί σε αξιοσημείωτη μείωση της επίπτωσης της αρθρίτιδας. Επιπροσθέτως, η αναπαραγωγή B_{27} διαγονιδιακών ποντικών με ποντικούς διαγονιδιακούς για το συνδεόμενο με B_{27} πεπτιδίο που προέρχεται από την νουκλεοπρωτεΐνη ιού της influenza, οδηγεί τελικά στην διαφοροποίηση του ρεπερτορίου του B_{27} συνδεόμενου πεπτιδίου, με αποτέλεσμα την εκτόπιση του 90% των ενδογενών B_{27} συνδεόμενων πεπτιδίων από τα πεπτιδία που προέρχονται από τον ιό της influenza και συνακολούθως αξιοσημείωτης μείωσης της επίπτωσης της νόσου [64]. Τα στοιχεία αυτά εναρμονίζονται με την άποψη που υποστηρίζει ότι τα μοναδικά δομικά χαρακτηριστικά της B-θήκης είναι εκείνα που φέρουν ειδικότητα για την σύνδεση ενός δυνητικά αρθριτογόνου πεπτιδίου.

Η εισαγωγή του ανθρωπίνου B_{27} διαγονιδίου με ή χωρίς το γονίδιο της β_2 -μικροσφαιρίνης σε ένα ποντίκι όπου έχει εκτοπιστεί το γονίδιο της β_2 -μικροσφαιρίνης, επίσης οδηγεί στην ανάπτυξη περιφερικής αρθρίτιδας, κυρίως στα άρρενα πειραματόζωα [65]. Αυτό μπορεί λοιπόν να συμβεί εν απουσία HLA τάξης II μορίων, απαιτεί την ύπαρξη των περιοχών πρόσδεσης του αντιγόνου α_1 και α_2 της βαριάς αλυσίδας των μορίων τάξης I και μπορεί να προκληθεί βελτίωση της νόσου με την χορήγηση μονοκλωνικού αντισώματος ενάντια στη βαριά αλυσίδα του μορίου HLA τάξης I. Τα πειραματόζωα που διατηρήθηκαν σε προστατευμένες εγκαταστάσεις δεν ανέπτυξαν τη νόσο μέχρι που μεταφέρθηκαν σε συμβατικές.

Η προφανής απουσία της επιφανειακής έκφρασης του B_{27} γεννά αμφιβολίες ως προς τον ρόλο των T-κυτταροτοξικών κυττάρων στην παθογένεση της νόσου. Παρόλα αυτά, η βαριά αλυσίδα του B_{27} από μόνη της φαίνεται ότι μπορεί να αναγνωριστεί από T-κυτταροτοξικά κύτταρα μη ειδικά για το B_{27} , γεγονός που μπορεί να σημαίνει ότι η περιοριζόμενη στα τάξης I μόρια αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα του B_{27} , δεν επηρεάζεται από την απουσία της β_2 -μικροσφαιρίνης. Όταν οι προαναφερθέντες ποντικοί εκτέθηκαν σε συνθετικό πεπτιδίο-προσδέτη στο B_{27} παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης της νόσου, κάτι που δικαιολογεί την ύπαρξη ενός αρθριτογόνου πεπτιδίου που έχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου.

Οι βαριές αλυσίδες του B_{27} μπορούν να σχηματίσουν ομοδιμερή με τη δημιουργία δισουλφιδικών δεσμών και απαιτείται η ύπαρξη ενός καταλοίπου κυστεΐνης στη θέση 67 όπου μπορεί να δεσμευτεί κάποιο πεπτιδίο[66]. Αυτό μπορεί να επιτρέψει την αντιγονοπαρουσίαση ακόμη και σε απουσία της β_2 -μικροσφαιρίνης.

Ο ακριβής λοιπόν ρόλος του B_{27} στην παθογένεση της νόσου, όπως παρουσιάζεται στο συγκεκριμένο πειραματικό μοντέλο, φαίνεται αβέβαιος. Παρόλα αυτά και άλλα μόρια τάξης I τα οποία εκφράζονται σαν διαγονίδια σε ποντίκια όπου έχει εκτοπιστεί το γονίδιο της β_2 -μικροσφαιρίνης μπορούν να επάγουν περιφερική αρθρίτιδα με μια συχνότητα παρόμοια με αυτή του B_{27} .

3.11 HLA- B_{27} παθοφυσιολογία μη σχετιζόμενη με αντιγονοπαρουσίαση

Η φυσιολογική αναδίπλωση του μορίου B_{27} εξαρτάται από τους συσχετισμούς του με την β_2 -μικροσφαιρίνη και το πεπτιδίο. Η ταπαΐσίνη είναι μια πρωτεΐνη που εντοπίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και διευκολύνει την πρόσδεση των πεπτιδίων στα μόρια τάξης I μετά από την μεταφορά των πεπτιδίων από το κυτταρόπλασμα – η τελευταία πραγματοποιείται μέσω του μεταφορέα αντιγονικών πεπτιδίων TAP (Εικόνα 3).

Το B_{27} μπορεί να διαφέρει από τα υπόλοιπα τάξης I μόρια από την άποψη ότι εξαρτάται λιγότερο από την ταπαΐσίνη για την πρόσδεση των πεπτιδίων και ως εκ τούτου μπορεί να προσδέσει ασθενώς ορισμένα πεπτιδία διαμέσου ενός ανεξάρτητου από την ταπαΐσίνη μονοπατιού, καθιστώντας τα B_{27} αυτά μόρια ασταθή και επομένως επιρρεπή στην λανθασμένη αναδίπλωση. Αναλύσεις πρόσδεσης πεπτιδίων και μεταλλάξεων της θήκης πρόσδεσης του αντιγόνου του B_{27} , δείχνουν ότι η μεγαλύτερη ροπή στην λανθασμένη αναδίπλωση που παρατηρείται στο B_{27} σε σύγκριση με άλλα μόρια τάξης I, έχει σχέση με τις μοναδικές δομικές του ιδιότητες [67]. Η λανθασμένη αυτή αναδίπλωση

του B₂₇ οδηγεί με τη σειρά της σε συσσώρευση των βαριών αλυσίδων του B₂₇ στο ενδοπλασματικό δίκτυο, πυροδοτώντας μια απάντηση στο στρες με ενεργοποίηση μιας πλειάδας γονιδίων συμπεριλαμβανομένων εκείνων που αντιστοιχούν σε μεταγραφικούς παράγοντες – όπως είναι ο NFκb – οι οποίοι στη συνέχεια ενεργοποιούν διάφορες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (π.χ. IL-1 και TNF-α).

Εναλλακτικά, μόρια B₂₇ με λανθασμένη αναδίπλωση μπορεί να μεταφερθούν έξω από το ενδοπλασματικό δίκτυο και πάλι πίσω στο κυτταρόπλασμα όπου αποδομούνται από τα κυταροπλασματικά πρωτεοσώματα (Εικόνα 3). Αυτός φαίνεται να είναι και ο πιθανότερος μηχανισμός διαμέσου του οποίου πεπτίδια προερχόμενα από το B₂₇ παράγονται *in vivo*, όπως άλλωστε παρατηρήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές όπου έχει ενσωματωθεί το B₂₇. Βαριές αλυσίδες μη σωστά αναδιπλωμένων B₂₇ μορίων μπορούν επίσης να δημιουργήσουν ομοδιμερή με τη σύνδεση ζευγών καταλοίπων ομοκυστεΐνης στη θέση 67 και ακολούθως δύναται να παρουσιάσουν νεοαντιγόνα. Αν και οι ιδιότητες αυτές μπορεί να έχουν μια κάποια σχέση μεταξύ τους, σε πειραματόζωα που εκφράζουν πολλά αντίγραφα B₂₇ ή δεν έχουν β₂-μικροσφαιρίνη, ωστόσο τα φαινόμενα αυτά θα πρέπει να αποδειχθούν και στη νόσο στον άνθρωπο.

Τέλος υπάρχουν ενδείξεις ότι το B₂₇ μπορεί να συμμετάσχει στη μεταγωγή σήματος μέσω ενός καταλοίπου σερίνης που εντοπίζεται στο κυταροπλασματικό του τμήμα. Έκθεση επιθηλιακών κυτάρων από κυτταροκαλλιέργεια, σε σαλμονέλα, επάγει την B₂₇ ειδική έκφραση του c-fos, ενός γονιδίου άμεσης απόκρισης καθώς και μιας προφλεγμονώδους κυτταροκίνης της πρωτεΐνης χημειοτακτισμού των μονοκυττάρων - 1[68].

3.12 Ο παθοφυσιολογικός ρόλος των βακτηρίων

Έχει παρατηρηθεί πως ούτε B₂₇ διαγονιδιακοί αρουραίοι, ούτε B₂₇ διαγονιδιακοί ποντικοί δεν αναπτύσσουν φλεγμονή του γαστρεντερικού ή περιφερική αρθρίτιδα εάν διατηρηθούν σε ένα περιβάλλον στείρο μικροβίων. Επιπροσθέτως, μόνο διαγονιδιακοί αρουραίοι οι οποίοι έχουν αποικιστεί με συγκεκριμένο “μίγμα” βακτηριδίων που περιέχει *Bacteroides* spp. αναπτύσσουν φλεγμονή του γαστρεντερικού. Ενδοσκοπικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με ΑΣ, έχουν δείξει την παρουσία φλεγμονής του εντέρου σε ποσοστό μέχρι και 60% των ασθενών και κυρίως σε εκείνους με ενεργό νόσο των περιφερικών αρθρώσεων [69].

Προοπτική μελέτη παρακολούθησης των ασθενών με έναρξη της νόσου σε παιδική ηλικία, οι οποίοι εμφάνισαν αρχικά κυρίως περιφερική προσβολή παρά προσβολή του αξονικού σκελετού, έδειξε ότι η παρουσία φλεγμονής του εντέρου αυξάνει την πιθανότητα εξέλιξης της νόσου σε νόσο του αξονικού σκελετού.

Έχει περιγραφεί διαφοροποίηση της διαπερατότητας του λεπτού εντέρου σε ασθενείς με ΑΣ καθώς και σε ασυμπτωματικούς πρώτου βαθμού συγγενείς σε συνδυασμό με αύξηση του αριθμού των Β λεμφοκυττάρων που εκφράζουν τον δείκτη $CD_{45}R_0^+$ - ένας δείκτης για τα κύτταρα μνήμης που φαίνεται να είναι συνέπεια της έκθεσής τους σε αντιγόνα προερχόμενα από τη μεμβράνη [70]. Επιπροσθέτως έχουν αναφερθεί πανομοιότυπες επεκτάσεις Τ-λεμφοκυττάρων στο βλεννογόνο του κόλον καθώς και του αρθρικού υμένα σε περιπτώσεις εντεροπαθητικών σπονδυλοαρθροπαθειών. Παρατηρήθηκαν ακόμη αυξημένες τιμές IgA ανοσοσφαιρινών για αρκετά βακτήρια (π.χ. *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*) που μπορεί να αποτελούν συνέπεια της ύπαρξης μικροσκοπικής ή μη ανιχνεύσιμης φλεγμονής του εντέρου και διαταραχή της διαπερατότητάς του. Παρόλα αυτά δεν έχουν ανιχνευθεί προϊόντα βακτηριακής προέλευσης σε βιοψίες ιερολαγονίων αρθρώσεων ασθενών με ΑΣ.

Μολονότι έχουν απομονωθεί από το αρθρικό υγρό ασθενών με ΑΣ CD_4^+ Τ-λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν την *Klebsiella pneumoniae*, μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε μονοζυγωτικούς διδύμους με φαινοτυπική ασυμφωνία για την ΑΣ, έδειξαν μειωμένη δραστηριότητα των περιφερικών Τ-λεμφοκυττάρων όχι μόνο έναντι της *Klebsiella pneumoniae* αλλά και έναντι της *Candida Albicans* και του *Streptococcus pyogenes* στα προσβεβλημένα από τη νόσο δίδυμα, γεγονός που υποδεικνύει μια γενικευμένη μείωση της απόκρισης στα κοινά βακτηριακά αντιγόνα [71]. Επιπροσθέτως, CD_8^+ Τ-λεμφοκύτταρα με απόλυτη συσχέτιση με το HLA-B₂₇ που να εμφανίζουν ειδικότητα για βακτηριακά αντιγόνα δεν ανευρέθηκαν στο αρθρικό υγρό ασθενών με ΑΣ σε αντίθεση με ασθενείς με αντιδραστική αρθρίτιδα. Έτσι ο ακριβής ρόλος των βακτηρίων στην ΑΣ παραμένει αδιευκρίνιστος.

Έχουν περιγραφεί αρκετές επιπτώσεις βακτηριακής προσβολής σε καλλιέργειες κυτταρικών σειρών οι οποίες περιλαμβάνουν:

- Εναλλακτική επεξεργασία του B₂₇ που έχει να κάνει με απομάκρυνση του διαμεμβρανικού τμήματος και κατά συνέπεια απέκκριση διαλυτού B₂₇.
- Μειωμένη έκφραση των B₂₇ επιτόπων στην κυτταρική επιφάνεια όπως αυτοί ανιχνεύθηκαν από μονοκλωνικά αντισώματα ειδικά για τα εν λόγω πεπτιδία.

- Αύξηση της δράσης των υπομονάδων LMP₂, LMP₇ και PA₂₈ του πρωτεοσώματος οι οποίες επάγονται από την IFN- γ .
- Διαφοροποιήσεις στο ρεπερτόριο των πεπτιδίων που προσδένονται στο B₂₇ [72].

Οι παρατηρήσεις αυτές παρέχουν περιστασιακές ενδείξεις για μια κάποια επίδραση των βακτηρίων στην ελεγχόμενη από το B₂₇ διαφοροποίηση της αντιγονοπαρουσίασης, κυρίως όσον αφορά στα αυτοαντιγόνα, όπως αυτό φαίνεται από την ανεύρεση αυτοαντιδραστικών CD₈⁺ T-λεμφοκυτταρικών κλώνων ελεγχόμενων από το B₂₇ στο αρθρικό υγρό ασθενών με ΑΣ.

3.13 Ανοσολογικός μηχανισμός επίδρασης.

Ανοσοϊστολογικές αναλύσεις από αρθρικές βιοψίες ιερολαγονίων αρθρώσεων καθοδηγούμενες από υπολογιστική τομογραφία που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ΑΣ με σχετικά μικρή διάρκεια νόσου – μέσος όρος τα 4,6 έτη – αποκάλυψαν την παρουσία μακροφάγων, CD₄⁺ και CD₈⁺ T-λεμφοκυττάρων καθώς και mRNA για τον TNF- α αλλά όχι για την IL-1 β [73]. Παρεμφερή αποτελέσματα για διηθήσεις από κύτταρα έδωσαν και ανοσοϊστολογικές αναλύσεις αρθρικού υμένα περιφερικών αρθρώσεων με την επιπρόσθετη παρατήρηση της ύπαρξης μεγάλου αριθμού πλασματοκυττάρων.

Στοιχεία από την ανάλυση έκφρασης κυτταροκινών σε αρθρικό υμένα περιφερικών αρθρώσεων ασθενών με ΑΣ δεν υπάρχουν, ενώ οι αναφορές όπου περιγράφεται ένα προφίλ Th₂ κυτταροκινών, περιλαμβάνουν κυρίως ασθενείς με αντιδραστική αρθρίτιδα.

Η παθοφυσιολογική σημασία της περίσσειας TNF- α διακρίνεται έντονα στον φαινότυπο ενός μοντέλου διαγονιδιακού ποντικού στον οποίο υπερέκφραση του TNF- α προκύπτει ως αποτέλεσμα της διαγραφής της ρυθμιστικής περιοχής ενός TNF- α διαγονιδίου προερχόμενο από επίμυ που ελέγχει τη μετάφραση της πρωτεΐνης TNF. Εν τέλει προκαλείται ένα είδος σπονδυλίτιδας προσομοιάζουσας στην ανθρώπινη νόσο. Επιπροσθέτως υπάρχουν αρκετές μελέτες με ή χωρίς μάρτυρες που αναφέρουν αξιοσημείωτη ανταπόκριση των anti-TNF α θεραπειών στους ασθενείς με ΑΣ.

Μελέτη T-λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος έδειξε μειωμένο αριθμό T-λεμφοκυττάρων θετικών για χρώση Th₁ κυτταροκινών, IL-2 και IFN- γ σε συνδυασμό με μείωση των TNF- α ⁺ T-κυττάρων τόσο σε ασθενείς με ΑΣ όσο και σε B₂₇ θετικούς φυσιολογικούς μάρτυρες, όταν αυτό συγκρίνονταν με B₂₇ αρνητικούς μάρτυρες[74]. Αντιστρόφως όμως το ποσοστό των IL-10⁺/CD8⁺ T-κυττάρων είναι υψηλότερο σε ασθενείς

με ΑΣ από ότι σε B₂₇ θετικούς ή αρνητικούς μάρτυρες χωρίς όμως να υπάρχει διαφορά στις Th₂ κυτταροκίνες και την IL-4.

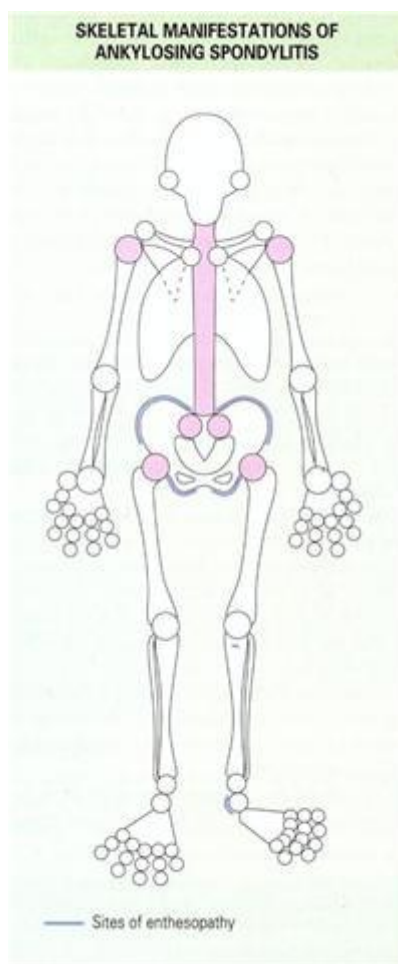
Παρόμοια ευρήματα έχουν ανευρεθεί στα λεμφοκύτταρα της βασικής μεμβράνης του κόλον, σε ασθενείς με ΑΣ σε σύγκριση με μάρτυρες, υποδηλώνοντας ότι η ΑΣ χαρακτηρίζεται από παρεμπόδιση της Th₁ ανοσιακής απάντησης μέσω κυτταροκινών. Οι θεραπείες που κατευθύνονται ενάντια στον TNF αποκαθιστούν την φυσιολογική Th₁ απόκριση που αντικατοπτρίζεται σε βελτίωση της κλινικής εικόνας και συνάδει με παλαιότερες παρατηρήσεις που ανέφεραν ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις TNF-α παρεμπόδιζαν την παραγωγή IL-2 και IFN-γ από τα T-λεμφοκύτταρα. Η παρεμπόδιση της Th₁ ανοσολογικής απόκρισης μέσω κυτταροκινών είναι πιθανό να έχει παθοφυσιολογική σημασία καθώς μπορεί να συσχετίζεται με παρεμπόδιση της ικανότητας των T-κυττάρων να αμύνονται ενάντια στα βακτήρια, κυρίως στον βλεννογόνο του γαστρεντερικού, οδηγώντας τελικά σε χρόνια φλεγμονή ή αυτοανοσία ή και στα δύο αυτά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

4.1 Εισαγωγή

Η ΑΣ είναι μια συστηματική φλεγμονώδης νόσος χωρίς σαφή αιτιολογία, που προσβάλλει τον αξονικό σκελετό – ιερολαγόνιες αρθρώσεις και σπονδυλική στήλη. Η προσβολή των ιερολαγονίων αρθρώσεων (ιερολαγονίτιδα) αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της ΑΣ (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Σκελετικές εκδηλώσεις της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας.

Το όνομα προέρχεται από την ελληνική λέξη “αγκύλωση” και την επίσης ελληνική λέξη “σπόνδυλος”. Παρόλα αυτά, η αγκύλωση των σπονδύλων εμφανίζεται μόνο στα τελευταία στάδια της νόσου και μάλιστα είναι πιθανό να μη συμβεί καθόλου σε ασθενείς με ήπια μορφή [75-80]. Οι αρθρώσεις των ώμων, οι κατ’ ισχίων αρθρώσεις, καθώς και λιγότερο συχνά οι περιφερικές αρθρώσεις των άκρων, μπορεί επίσης να προσβάλλονται. Είναι τέλος πιθανό να συνυπάρχει προσβολή και κάποιων εξω-αρθρικών δομών.

4.2 Ιστορική αναδρομή

Η νόσος αυτή έχει επηρεάσει την ανθρωπότητα από την αρχαιότητα [76], αλλά οι πρώτες περιγραφές σκελετών με ανωμαλίες τυπικές της ΑΣ ανήκουν στον Realdo Colombo το 1559 και του Bernard Connor το 1693 [78]. Ο Bernard Connor περιέγραψε έναν αγκυλωμένο σκελετό αποτελούμενο από συννευμένη λεκάνη, σπονδυλική στήλη και πλευρές, που έφεραν στο φως Γάλλοι αγρότες σε ένα νεκροταφείο. Εκείνος λοιπόν ανέφερε ότι τα οστά ήταν “τόσο ευθεία και απολύτως ενωμένα, οι σύνδεσμοι τους πλήρως οστεοποιημένοι και οι αρθρώσεις τους τόσο δυσδιάκριτες που στην πραγματικότητα δημιουργούν την εικόνα ενός και μόνο συνεχούς οστού”.

Οι πρώτες κλινικές περιγραφές της νόσου έχουν αναφερθεί στα μέσα με τέλη του 19^{ου} αιώνα και το ιατρικό ενδιαφέρον για την ΑΣ ξεκίνησε από μια σειρά δημοσιεύσεων μεταξύ των ετών 1893 και 1899 από τον Vladimir von Bechterew (1857-1927) [78]. Άλλες κλινικές αναφορές της ΑΣ δημοσιεύθηκαν από τους Adolf Strümpell (1853-1926) και Pierre Marie (1853-1940). Έτσι λοιπόν η ΑΣ έχει γίνει γνωστή μέσα από διάφορα ονόματα όπως νόσος του Bechterew και νόσος Marie-Strümpell.

Οι πρώτες ακτινογραφίες ασθενούς με ΑΣ περιγράφηκαν το 1899 ενώ το 1917 ο Walter Geilinger περιέγραψε μια από τις πρώτες ακτινογραφίες με τα τυπικά συνδεσμόφυτα που οδήγησαν στην πλήρη αγκύλωση της σπονδυλικής στήλης. Οι Krebs, Scott, Forester και άλλοι, αρκετά χρόνια αργότερα – τη δεκαετία του 1930 – περιέγραψαν και άλλα ακτινογραφικά ευρήματα μεταξύ των οποίων και η ιερολαγονίτιδα.

Κατά τη διάρκεια του πρώτου μισού του 20^{ου} αιώνα, η νόσος ήταν γνωστή ως “ρευματοειδής σπονδυλίτιδα” (κυρίως στις Η.Π.Α.), λόγω της λανθασμένης αντίληψης ότι ήταν ένας υπότυπος της ΡΑ. Έπρεπε να φτάσουμε στο 1963 οπότε η Αμερικανική Ένωση Ρευματικών Παθήσεων επίσημα υιοθέτησε τον όρο αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα – απορρίπτοντας τον όρο “ρευματοειδής σπονδυλίτιδα”. Αντιθέτως στην Ευρώπη, ο όρος

αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ήταν σε ευρεία χρήση για περισσότερα από 100 χρόνια [78, 81].

4.3 Κλινικά χαρακτηριστικά

Η ΑΣ ξεκινάει με ραχιαλγία και δυσκαμψία. Το σύνηθες χρονικό διάστημα έναρξης της νόσου βρίσκεται στο τέλος της εφηβείας με αρχή της ενηλικίωσης. Η μέση ηλικία έναρξης της νόσου στις ανεπτυγμένες χώρες ποικίλλει μεταξύ 24 και 26 ετών, ενώ η έναρξη μετά την ηλικία των 45 είναι εξαιρετικά σπάνια [77, 78, 82].

Μια ποικιλία κλινικών χαρακτηριστικών (ενθεσίτιδα, περιφερική αρθρίτιδα ή οξεία πρόσθια ιριδοκυκλίτιδα) μπορεί να προηγούνται των συμπτωμάτων της σπονδυλικής στήλης σε μερικούς ασθενείς (Πίνακας 8). Περίπου 15% εμφανίζουν τα πρώτα συμπτώματα της νόσου κατά την παιδική ηλικία, αλλά το ποσοστό αυτό μπορεί να φτάσει και το 40% σε κάποιες αναπτυσσόμενες χώρες [83-87].

Πολλά από αυτά τα παιδιά, συνήθως αγόρια, έχουν περιόδους 5-10 ετών επίμονων ή περιόδων εξάρσεων-υφέσεων ενθεσίτιδας και/ή ολιγοαρθρίτιδας των κάτω άκρων (οροαρνητική ενθεσοπάθεια και αρθρίτιδα- SEA syndrome [seronegative enthesopathy and arthritis] πριν αναπτυχθούν τα οριστικά σημεία και συμπτώματα αξονικής προσβολής της νόσου. Το σύνδρομο SEA καθώς και οι – νεανικής αρχής – μορφές της ΑΣ και των σχετικών με αυτή σπονδυλοαρθροπαθειών, αποτελούν περίπου το 20% των περιστατικών νεανικής αρθρίτιδας που παρακολουθούν οι παιδορευματολόγοι [86]. Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΑΣ μπορούν να χωριστούν σε μυοσκελετικές και εξωαρθρικές.

Τα πρώιμα και πιο τυπικά ευρήματα ΑΣ προέρχονται από την ιερολαγονίτιδα και την ενθεσίτιδα. Υπάρχει συχνά σχετιζόμενη με τη νόσο φλεγμονή των σπονδυλικών αρθρώσεων, των αποφυσιακών αρθρώσεων, των πλευροσπονδυλικών και των πλευρεγκάρσιων αρθρώσεων της σπονδυλικής στήλης, όπως επίσης και των παρασπονδυλικών συνδετικών δομών.

Το γεγονός αυτό μπορεί να συντελέσει στην ινώδη και οστική αγκύλωση μετά από αρκετά χρόνια, πιθανώς ως δευτερογενής συνέπεια της αρχικής φλεγμονώδους διαδικασίας [88].

ΠΙΝΑΚΑΣ 8 Κλινικά χαρακτηριστικά Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας

Προσβολή του σκελετού:

Αρθρίτιδα αξονικού σκελετού (σπονδυλίτιδα και ιερολαγονίτιδα)

Αρθρίτιδα ισχίων και ώμων

Αρθρίτιδα άλλων περιφερικών αρθρώσεων (όχι συχνά)

Ενθεσίτιδα, οστεοπόρωση, σπονδυλικά κατάγματα,
σπονδυλοδισκίτιδα, ψευδοάρθρωση

Εξωσκελετικές εκδηλώσεις:

Οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα

Καρδιαγγειακή προσβολή

Πνευμονική προσβολή

Σύνδρομο ιππουρίδος

Αλλοιώσεις εντερικού βλεννογόνου

Αμυλοείδωση

4.4 Μυοσκελετικές εκδηλώσεις

Τα πιο κοινά και χαρακτηριστικά συμπτώματα είναι το χρόνιο άλγος στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και η δυσκαμψία. Αρκετοί ασθενείς παραπονούνται για “χαμηλή οσφυαλγία” ως το αρχικό σύμπτωμα αλλά αδυνατούν να το εντοπίσουν επακριβώς [77, 78].

Ο πόνος πιθανό να αντιπροσωπεύει προσβολή των ιερολαγονίων αρθρώσεων και να εντοπίζεται βαθιά στην γλουτιαία περιοχή, αλλά κάποιοι ασθενείς μπορεί να νοιώθουν άλγος στην άπω περιοχή του οπίσθιου τμήματος του μηρού, που μπορεί να διαγνωσθεί λανθασμένα ως “οσφυαλγία” ή “ισχιαλγία” – αν και η νευρολογική εκτίμηση είναι εντός των φυσιολογικών ορίων. Ο πόνος μπορεί να είναι ετερόπλευρος ή διαλείπων αρχικά ή μπορεί να εναλλάσσεται πρώτα στον ένα γλουτό και μετά στον άλλο, αλλά γενικά

μεταπίπτει σε επιμένων και αμφοτερόπλευρο εντός ολίγων μηνών, ενώ ταυτόχρονα η κατώτερη οσφυϊκή μοίρα γίνεται δύσκαμπτη και επώδυνη. Το τελευταίο είναι πιθανό να συνοδεύεται από ευαισθησία των ιερολαγονίων και/ή της σπονδυλικής στήλης.

Το άλγος στη σπονδυλική στήλη και η δυσκαμψία μπορεί να είναι αρκετά έντονα στο αρχικό στάδιο της νόσου και επιτείνεται με το βήχα ή με κινήσεις που προκαλούν ξαφνική συστροφή της ράχης. Κάποιες φορές, ο πόνος και η δυσκαμψία στην αυχενική και στη μεσοθωρακική χώρα της σπονδυλικής στήλης ή το θωρακικό άλγος μπορεί να είναι τα αρχικά συμπτώματα της νόσου [89].

Τα συμπτώματα στην οσφυϊκή μοίρα τείνουν να επιδεινωθούν μετά από παρατεταμένες περιόδους αδράνειας, και συνεπώς είναι πιο έντονα κατά τις πρωινές ώρες. Το άλγος και η δυσκαμψία μειώνονται με την κίνηση καθώς και με ήπια φυσική άσκηση ή δραστηριότητα και με το ζεστό μπάνιο. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να σηκώνονται τη νύχτα για να ασκούνται ή να κινούνται ελαφρά για λίγα λεπτά πριν επιστρέψουν στο κρεβάτι. Ο ασθενής συχνά συναντά δυσκολίες στο να σηκωθεί από το κρεβάτι λόγω του άλγους και της δυσκαμψίας και αναγκάζεται να κινηθεί πλαγίως στην προσπάθειά του να μην λυγίσει τη σπονδυλική του στήλη.

Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι ο επιπολασμός της οσφυαλγίας μηχανικής αιτιολογίας είναι υψηλός στο γενικό πληθυσμό, είναι σημαντικό να αποκομίζονται από το ιστορικό του ασθενούς συγκεκριμένα κλινικά ευρήματα τα οποία μπορεί να βοηθήσουν στη διαφοροδιάγνωση της φλεγμονώδους αιτιολογίας οσφυαλγίας της ΑΣ και των υπολοίπων ΣΠΑ.

Χαρακτηριστικά θα αναφέρουμε το γεγονός ότι η έναρξη της φλεγμονώδους οσφυαλγίας είναι αργή και ύπουλη παρά αιφνίδια και ο ασθενής συχνά δεν μπορεί να προσδιορίσει με σαφήνεια την έναρξη των συμπτωμάτων (μπορεί να είναι αρχικά φευγαλέοι και ασήμαντοι πόνοι). Καθώς τα συμπτώματα καθίστανται χρόνια (δηλαδή διάρκειας άνω των 3 μηνών), ο ασθενής εμφανίζει οσφυαλγία και δυσκαμψία τις πρωινές ώρες που συνήθως διαρκούν τουλάχιστον μισή ώρα. Τα συμπτώματα βελτιώνονται με την φυσική δραστηριότητα, χειροτερεύουν όμως με την κατάκλιση και επιδεινώνονται με την παρατεταμένη κατάκλιση.

Περιστασιακά, η οσφυαλγία μπορεί να είναι απούσα ή να είναι τόσο ήπια ώστε να μην είναι αρκετή για να ωθήσει τον ασθενή να αναζητήσει ιατρική βοήθεια. Κάποιοι μπορεί να παραπονούνται μόνο για δυσκαμψία της σπονδυλικής στήλης, φευγαλέους μυϊκούς πόνους ή ευαίσθητα μυοτενόντια σημεία. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να επιδεινώνονται

με την έκθεση στο ψύχος [90] και επομένως αρκετοί από αυτούς τους ασθενείς λανθασμένα διαγιγνώσκονται με ινομυαλγία.

Ήπια γενικά συμπτώματα, όπως ανορεξία, κακουχία, απώλεια βάρους και δεκατική πυρετική κίνηση μπορεί να συνυπάρχει σε κάποιους ασθενείς στα αρχικά στάδια της νόσου και είναι κοινά μεταξύ ασθενών με νεανικής-αρχής ΑΣ (κυρίως σε αναπτυσσόμενες χώρες) [85, 87].

4.5 Ενθεσίτιδα

Η ενθεσίτιδα συντελεί στην εξωαρθρική ή περιαρθρική ευαισθησία, ένα σημαντικό σύμπτωμα σε κάποιους ασθενείς κυρίως μεταξύ εκείνων με νεανικής αρχής ΑΣ [85-88, 91, 92]. Η ενθεσίτιδα μπορεί να εμφανιστεί μόνη της ή μαζί με αρθρίτιδα και μπορεί να προκαλέσει ευαισθησία στις πλευροστερνικές αρθρώσεις, στις ακανθώδεις αποφύσεις, στις λαγόνιες ακρολοφίες, στους μείζονες τροχαντήρες, στους κνημιαίους κονδύλους ή στα σημεία πρόσφυσης τενόντων και συνδέσμων στον ταρσό και στα μετατάρσια οστά των άκρων ποδών. Φλεγμονή της πελματιαίας απονεύρωσης ή λιγότερο συχνά τενοντίτιδα του Αχίλλειου τένοντα μπορεί να συντελέσουν στη δημιουργία ταρσαλγίας αλλά και ευαισθησίας στις ανώτερες και κατώτερες επιφάνειες του ταρσού αντιστοίχως [85, 86, 91].

4.6 Διαταραχές ύπνου και κόπωση κατά τη διάρκεια της ημέρας

Σε αρκετούς ασθενείς ο πόνος στην οσφύ και η δυσκαμψία μπορεί να διακόπτουν τον ύπνο κυρίως κατά τις πρώτες πρωινές ώρες. Επομένως, η έλλειψη ύπνου και η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας όπως επίσης και η κόπωση ενοχλούν τον ασθενή και είναι στενά συνδεδεμένα με το άλγος και τη δυσκαμψία της νυχτερινής κατάκλισης.

Σε μια πρόσφατη μελέτη αναφέρθηκε ότι 80% των γυναικών και 50% των ανδρών με ΑΣ παραπονούνται για πολύ λίγο ύπνο, κυρίως λόγω άλγους σε σύγκριση με το 30% που αναφέρει ο γενικός πληθυσμός [93].

4.7 Προσβολή ισχίων και ώμων

Κάποιες φορές τα πρώτα συμπτώματα της νόσου πηγάζουν από την προσβολή των κατ' ισχίων αρθρώσεων και των ωμικών ζωνών. Οι αρθρώσεις αυτές μπορεί να προσβάλλονται κάποια στιγμή κατά την εξέλιξη της νόσου σε περίπου 1/3 των ασθενών, αλλά αυτό είναι πιο συχνό μεταξύ των ασθενών με νεανικής-αρχής ΑΣ [86, 87].

Εάν η προσβολή των ισχίων δεν έχει συμβεί τα πρώτα 10 χρόνια της νόσου, είναι εξαιρετικά απίθανο να συμβεί αργότερα. Συνήθως είναι αμφοτερόπλευρη, ύπουλη στην έναρξη και δυνητικά πιο επιζήμια από ότι μπορεί να είναι η προσβολή οποιασδήποτε άλλης άρθρωσης των άκρων. Το άλγος συνήθως εστιάζεται στη βουβωνική χώρα αλλά σε κάποιους μπορεί να εντοπίζεται στο ομόπλευρο γόνατο ή ισχίο. Η προσβολή ωμικών ζωνών (γληνοβραχιόνιος, ακρωμιοκλειδική και στερνοκλειδική άρθρωση) μπορεί να οδηγήσει μόνο σε σχετικά ήπιους περιορισμούς, κυρίως λόγω της έλλειψης της κίνησης της άρθρωσης του ώμου [94].

Η διαβρωτική ενθεσίτιδα της πρόσφυσης του τένοντα του υπερακανθίου μυός αποτελεί την πιο χαρακτηριστική αλλοίωση του ώμου στους ασθενείς με ΑΣ. Αρχική προσβολή της γληνοβραχιονίου άρθρωσης είναι σπάνια αλλά αν συμβεί μπορεί να συντελέσει στην πλήρη αγκύλωση της άρθρωσης.

4.8 Προσβολή των περιφερικών αρθρώσεων

Προσβολή των περιφερικών αρθρώσεων (άλλων εκτός από τα ισχία και τους ώμους) δεν είναι συχνή στην ΑΣ στις ανεπτυγμένες χώρες. Τα σημεία προσβολής μπορεί να περιλαμβάνουν τα γόνατα, τους καρπούς, τους αγκώνες και τα άκρα πόδια. Συνήθως είναι ασύμμετρη, μονοαρθρική ή ολιγοαρθρική, ως επί το πλείστον ήπια, σπανίως διαβρωτική ή εμμένουσα και αποδράμει χωρίς υπολειμματικές βλάβες στους περισσότερους ασθενείς [78].

Όμως, η προσβολή των περιφερικών αρθρώσεων είναι πιο συχνή σε αναπτυσσόμενες χώρες, όπως επίσης και μεταξύ ασθενών με συνυπάρχουσα ψωρίαση ή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, αλλά και σε ασθενείς με νεανικής-αρχής ΑΣ. Επιπλέον, σε κάποιες περιπτώσεις, η προσβολή περιφερικών αρθρώσεων μπορεί να συμβεί περιστασιακά σε ασθενείς με ΑΣ όπου η αξονική προσβολή της νόσου είναι σε ύφεση. Διαλείπουσα υδράρθρωση γονάτου αποτελεί μια εκ των εκδηλώσεων περιφερικής προσβολής σε ασθενείς με νεανικής-αρχής ΑΣ [82-87].

Η συμμετοχή των ταρσών, που αποτελεί κυρίως σύμπτωμα περιφερικής προσβολής σε παιδιά του Μεξικό, μπορεί να είναι μια ασυνήθης κλινική εκδήλωση ασθενών με νεανική ΑΣ. Μπορεί τελικά να καταλήξει στην οστική αγκύλωση των αρθρώσεων των ποδών και για το λόγο αυτό αποκαλείται “ταρσική αγκυλοποιητική ενθεσίτιδα” ή “αγκυλοποιητική ταρσίτιδα” [85].

4.9 Προσβολή του θώρακα και της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης

Η συμμετοχή της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (περιλαμβανομένων των πλευροσπονδυλικών και πλευρεγκάρσιων αρθρώσεων), η ενθεσίτιδα στις πλευροστερνικές περιοχές και η φλεγμονή των στερνοκλειδικών αρθρώσεων μπορεί να προκαλεί θωρακικό πόνο [89]. Ο πόνος εντείνεται με τον βήχα ή τον πταρμό και κάποιες φορές μπορεί να μιμείται συμπτώματα άτυπης στηθάγχης ή περικαρδίτιδας. Πολλοί ασθενείς αναφέρουν στο ιστορικό τους θωρακικά άλγη πριν την αρχική διάγνωση της ΑΣ.

Επιπλέον, σε κάποιους ασθενείς μειώνεται η πιθανότητα έκπτυξης του θώρακα πλήρως κατά την εισπνοή. Η δυσκαμψία και το άλγος στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης γενικά τείνουν να αναπτυχθούν μετά την πάροδο κάποιων ετών αλλά περιστασιακά συμβαίνουν και στα αρχικά στάδια της νόσου.

4.10 Εξωαρθρικές εκδηλώσεις

4.10.1 Οφθαλμικές εκδηλώσεις

Η οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα είναι η πιο κοινή εξωαρθρική εκδήλωση της ΑΣ η οποία συμβαίνει στο 25-40% των ασθενών κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της νόσου. Πρόκειται για μια οξεία φλεγμονή της ίριδας και του υαλώδους σώματος και είναι γνωστή ως “οξεία ιρίτιδα” ή “ιριδοκυκλίτιδα”. Είναι συνήθως πιο συχνή σε ασθενείς με ΑΣ που έχουν το HLA-B₂₇ γονίδιο ή που έχουν περιφερική αρθρική προσβολή [95].

Στη Βόρειο Αμερική και τη δυτική Ευρώπη σχεδόν το 95% των ασθενών με ΑΣ και οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα κατέχουν το HLA-B₂₇ γονίδιο, ενώ το 50% των ασθενών με μεμονωμένη οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα είναι θετικοί στο HLA-B₂₇ αλληλίο. Περιστασιακά, η ραγοειδίτιδα μπορεί να αποτελεί το πρώτο σύμπτωμα που στρέφει την προσοχή προς την διάγνωση της ΑΣ ή άλλων σχετιζόμενων ΣΠΑ [96, 97]. Είναι συνήθως ετερόπλευρη, αλλά εμφανίζει μια τάση να επανεμφανίζεται (όχι σπάνια) στον ετερόπλευρο οφθαλμό.

Τα συμπτώματα συνήθως έχουν αιφνίδια έναρξη με έντονο οφθαλμικό άλγος, αυξημένη δακρύρροια, φωτοφοβία και μερική θόλωση της όρασης. Ο οφθαλμός φλεγμαίνει, η κόρη μικραίνει, η ίριδα είναι οιδηματώδης και ίσως να εμφανίζεται ελαφρώς αποχρωματισμένη συγκριτικά με την αντίθετη πλευρά. Υπάρχει άφθονο υαλοειδές υγρό στον πρόσθιο θάλαμο του ματιού το οποίο μπορεί να φανεί στη σχισμοειδή λυχνία. Τα φλεγμονώδη κύτταρα προσκολλούνται στα επενδυματικά κύτταρα του ενδοθηλίου του κερατοειδούς σχηματίζοντας μικρά αθροίσματα από κερατινικά ιζήματα. Οι οφθαλμίατροι χαρακτηρίζουν τα ευρήματα αυτά ως “μη κοκκιωματώδη” για να τα διαχωρίζουν από τα ευρήματα στην ραγοειδίτιδα της σαρκοειδωσης και κάποιων άλλων κοκκιωματωδών νόσων. Το επεισόδιο οξείας ραγοειδίτιδας συνήθως υποχωρεί εντός ολίγων εβδομάδων χωρίς υπολειμματικές βλάβες, αλλά μόνιμες εκπτώσεις της όρασης μπορεί να συμβούν εάν η θεραπεία καθυστερήσει ή είναι ανεπαρκής.

Η κόρη του ματιού μπορεί να αλλοιωθεί εάν η φλεγμαίνουσα ίριδα κολλήσει στον κερατοειδή ή στο φακό. Αυτό ίσως συντελέσει στη δημιουργία δευτεροπαθούς γλαυκώματος και καταρράκτη μακροχρόνια. Εν κατακλείδι, εάν η ραγοειδίτιδα έχει ύπουλη έναρξη, διαρκεί πάνω από έξι μήνες και είναι αμφοτερόπλευρη, θα πρέπει να υποψιαστούμε την ύπαρξη ψωρίασης ή φλεγμονώδους νόσου του εντέρου [98, 99].

4.10.2 Καρδιαγγειακές εκδηλώσεις

Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν ότι η καρδιαγγειακή συμμετοχή με ασθενείς με ΑΣ είναι πιο κοινή από ότι θεωρούνταν παλαιότερα [100-102]. Η φλεγμονή στην αορτική ρίζα (αορτίτιδα) προκαλεί ουλές στον ορογόνο χιτώνα των vasa vasorum. Αυτό οδηγεί σε ίνωση το οποίο μπορεί να μην προκαλεί σημαντικές αιμοδυναμικές επιπλοκές. Όμως, σε κάποιους ασθενείς μπορεί να υπάρχει αορτική ανεπάρκεια λόγω διαστολής του αορτικού δακτυλίου και της πάχυνσης των αορτικών βαλβίδων με οζίδια στις γλωχίνες του.

Η διαδικασία της ίνωσης μπορεί επίσης να προκαλεί πάχυνση στο διάφραγμα της γειτονικής κοιλίας και στην πρόσθια γλωχίνα της μιτροειδούς βαλβίδας δημιουργώντας έτσι την χαρακτηριστική “υποαορτική αντλία”. Η αντλία αυτή, αλλά και οι παχυσμένες γλωχίνες μπορεί να ανιχνευθούν σε περισσότερο από το 30% των ασθενών με ΑΣ μέσω της διαθωρακικής και της διαοισοφαγικής ηχοκαρδιογραφίας. Οι περισσότεροι όμως ασθενείς δεν έχουν καμία κλινικά προφανή καρδιακή νόσο [101].

Ο κίνδυνος αορτικής ανεπάρκειας και καρδιακών διαταραχών, αυξάνει με την ηλικία του ασθενούς, την διάρκεια της ΑΣ, την παρουσία HLA-B₂₇ και την προσβολή

περιφερικών αρθρώσεων. Για παράδειγμα, διαταραχές καρδιακής αγωγιμότητας επισυμβαίνουν σε περίπου 3% των ασθενών με διάρκεια νόσου έως 15 έτη, το ποσοστό αυτό όμως αυξάνεται στο 9% μετά από 30 χρόνια νόσου.

Πλήρης καρδιακός αποκλεισμός που προκαλεί επεισόδια Adams-Stokes μπορεί να συμβεί δημιουργώντας την ανάγκη για εμφύτευση καρδιακού βηματοδότη. Πιο σπάνια, οξεία αορτική ανεπάρκεια με ταχεία επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας μπορεί να σημειωθεί σε σχετικά νέους ασθενείς με ελάχιστη σπονδυλίτιδα [100]. Μελέτες από τη Σουηδία έχουν περιγράψει το καρδιακό σύνδρομο “αορτική ανεπάρκεια και βραδυκαρδία που απαιτεί βηματοδότη”, σε άντρες χωρίς σπονδυλοαρθροπάθεια, αλλά ως μια σχετιζόμενη με HLA-B₂₇ κατάσταση [101]. Μεταξύ 95 ασθενών που είχαν συνδυασμούς καρδιακού αποκλεισμού και αορτικής ανεπάρκειας, 88% είχαν HLA-B₂₇ αλλά μόνο 20% αυτών είχαν ΑΣ ή άλλη σχετιζόμενη ΣΠΑ. Τέλος, το HLA-B₂₇ βρέθηκε σε μεγαλύτερο επιπολασμό (17%) μεταξύ 83 ασθενών που είχαν καρδιακό αποκλεισμό (χωρίς κλινικά ή ακτινολογικά ευρήματα ΣΠΑ) από ότι στον γενικό πληθυσμό (6%).

4.10.3 Πνευμονική προσβολή στην ΑΣ

Η ακαμψία του θωρακικού τοιχώματος σε ασθενείς με ΑΣ συντελεί στην έλλειψη ικανότητας για πλήρη έκπτυξη του θώρακα κατά την εισπνοή με τελικό αποτέλεσμα σε αρκετές περιπτώσεις την περιοριστικού τύπου αναπνευστική διαταραχή. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς δεν καταλήγουν σε αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω αυξημένης συνεισφοράς από το διάφραγμα στη διαδικασία της αναπνοής.

Πλευροπνευμονική προσβολή μπορεί να υπάρξει ως μια σπάνια και καθυστερημένη εξωαρθρική εκδήλωση με τη μορφή μιας αργής, προοδευτικής και συχνά αμφοτερόπλευρης νόσου που περιλαμβάνει τη δημιουργία κοιλοτήτων στους άνω λοβούς των πνευμόνων. Στην απλή ακτινογραφία εμφανίζονται ως ακτινοσκοιερές κηλίδες που μπορεί να καταλήξουν να γίνουν κυστικές [103]. Οι κοιλότητες αυτές μιμούνται τις αλλοιώσεις της φυματίωσης και είναι πιθανό να αποικιστούν από είδη Ασπεργίλλου καταλήγοντας στη δημιουργία μυκετώματος. Ο ασθενής κλινικά αναφέρει δύσπνοια, βήχα και περιστασιακά αιμόπτυση.

Η χρήση νέων τεχνικών όπως η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας καταδεικνύει ότι γενικά υπάρχει υπο-εκτίμηση της προσβολής του πνευμονικού παρεγχύματος στην ΑΣ [104, 105]. Οι διαταραχές που παρατηρούνται συνήθως είναι υποκλινικές και ύπουλες, όπως για παράδειγμα πάχυνση του μεσολοβίου διαφράγματος,

ήπια πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων ή των πλευρών, πνευμονικές διαταραχές και πάχυνση του διαφράγματος. Σημαντικό όμως είναι το γεγονός ότι οι προαναφερθείσες καταστάσεις δεν σχετίζονται με λειτουργικές και κλινικές διαταραχές.

4.10.4 Προσβολή του γαστρεντερικού συστήματος (ΓΕΣ)

Είναι πολύ γνωστή η σχέση της χρόνιας φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (ΦΝΕ) με την ΑΣ αλλά και με άλλους τύπους ΣΠΑ [106-109]. Επιπλέον, η ιερολαγονίτιδα τόσο συμπτωματική όσο και ασυμπτωματική, συσχετίζεται με τη διάρκεια της νόσου. Σε μια πρόσφατη μελέτη βασισμένη σε μια κοόρτη 521 ασθενών με Φ.Ν.Ε, έξι χρόνια μετά τη διάγνωση, στο 6% των ασθενών με νόσο του Crohn και στο 2,6% εκείνων με ελκώδη κολίτιδα βρέθηκε ότι συνυπάρχει ΑΣ [108].

Ο συνολικός επιπολασμός ΣΠΑ ήταν 22%, ενώ 2% των ασθενών είχαν ακτινογραφική ιερολαγονίτιδα χωρίς κλινικά ευρήματα ΣΠΑ. Κλινικά “σιωπηλή” (ασυμπτωματική) φλεγμονή του εντερικού βλεννογόνου τόσο μακροσκοπική όσο και μικροσκοπική έχει ανιχνευθεί στον τελικό ειλεό και στο εγγύς κόλον σε μελέτες ειλεο-κολonosκοπικές σε περισσότερους από 50% ασθενείς με ΑΣ που δεν είχαν κανένα σύμπτωμα από το γαστρεντερικό σύστημα [106].

Μελέτες παρακολούθησης αυτών των ασθενών έχουν δείξει ότι οι ασθενείς αυτοί σε ένα ποσοστό 6% θα αναπτύξουν Φ.Ν.Ε, ενώ μεταξύ εκείνων με ιστολογικά επιβεβαιωμένες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις του εντέρου, 15-25% θα αναπτύξουν κλινικά εμφανή νόσο του Crohn. Το συγκεκριμένο γεγονός δείχνει ότι η ομάδα αυτή των ασθενών αρχικά είχαν μια υποκλινική μορφή νόσου του Crohn όταν παρουσιάστηκαν με αρθρίτιδα και υποστηρίζει την ύπαρξη ενός παθογενετικού συνδέσμου μεταξύ της φλεγμονής του εντέρου και της ΑΣ – που είναι ανεξάρτητος από το HLA-B₂₇.

4.10.5 Οστεοπόρωση

Οστεοπόρωση του αξονικού σκελετού παρατηρείται συχνά κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή ΑΣ μακράς διάρκειας. Αυτό πιθανώς συμβαίνει είτε λόγω της έλλειψης κινητικότητας της σπονδυλικής στήλης εξαιτίας της αγκύλωσης, είτε λόγω μειωμένης εναπόθεσης μεταλλικών στοιχείων.

Μια σημαντική ελάττωση στην πυκνότητα των αλάτων του οστού στην οσφυϊκή μοίρα καθώς και στον αυχένα του μηριαίου οστού έχει αναφερθεί με τη χρήση του Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA). Η μείωση αυτή μπορεί να προκαλείται από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και συντελεί στη δημιουργία σπονδυλικών καταγμάτων και στις εξελισσόμενες αξονικές αλλοιώσεις σε κάποιους ασθενείς.

Διάφορες βιοψίες οστών και η εκτίμηση των βιοχημικών δεικτών του οστικού μεταβολισμού έχουν δείξει ότι στη δημιουργία αυτών των διαταραχών συμμετέχουν τόσο ο οστικός σχηματισμός όσο και ο οστικός καταβολισμός [110, 111].

4.10.6 Σπονδυλοδισκίτιδα και σπονδυλικά κατάγματα

Μια άσηπτη σπονδυλοδισκίτιδα, κυρίως στο μέσο της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (συνήθως ασυμπτωματική), μπορεί να συμβεί χωρίς να έχει προηγηθεί φυσικό τραύμα. Είναι σχετικά πιο κοινή σε ασθενείς των οποίων η ΑΣ έχει προσβάλλει την αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης [112].

Επιπροσθέτως, υπάρχει μια αύξηση του επιπολασμού της πρόσθιας συμπίεσης των σπονδυλικών σωμάτων, καταστροφικές αλλοιώσεις των μεσοσπονδύλιων δίσκων – γνωστές και ως αλλοιώσεις Andersson – και τέλος, των σπονδυλικών καταγμάτων [113-117]. Η αγκυλωμένη σπονδυλική στήλη σπάει όπως ένα μακρύ οστό και η γραμμή του κατάγματος είναι συνήθως εγκάρσια, πιο συχνά διαδισκιδική (δηλαδή κατά μήκος των συνδέσμων) από ότι διασπονδυλική. Η άκαμπτη οστεοπορωτική σπονδυλική στήλη προδιαθέτει σε κατάγματα ακόμη και από ένα ελάχιστο τραύμα – περιλαμβανομένων γεγονότων που ίσως και να μην θυμούνται καν ότι έγιναν οι ασθενείς. Θα πρέπει να αποκλείουμε την πιθανότητα σπονδυλικού κατάγματος σε κάθε ασθενή με προχωρημένη ΑΣ που παραπονείται για τη νέα εμφάνιση αυχεναλγίας ή ραχιαλγίας – ακόμη και αν δεν έχει προηγηθεί σαφής τραυματισμός.

Το κάταγμα της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης συνήθως στα επίπεδα των A₅₋₆ και A₆₋₇ μπορεί να καταλήξει σε τετραπληγία (κυρίως αν συνδυάζεται με μετατόπιση και αποτελεί μια πολύ σοβαρή επιπλοκή με υψηλή θνησιμότητα και θνητότητα) [113, 118]. Κάποιες φορές τα αδιάγνωστα ή χωρίς κατάλληλη θεραπεία κατάγματα, συντελούν στη δημιουργία σπονδυλοδισκίτιδας και ψευδάρθρωσης που θα οδηγήσει σε σημαντική κύφωση.

Η απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό είναι σημαντική στην ανίχνευση και εκτίμηση τέτοιων επιπλοκών (καταγμάτων ή ψευδάρθρωσης), αλλά και αλλοιώσεων στους μαλακούς ιστούς και στους συνδέσμους.

4.10.7 Νευρολογικές επιπλοκές

Νευρολογικές επιπλοκές μπορεί να συμβούν σε ασθενείς με ΑΣ και περιλαμβάνουν συνήθως μετατόπιση της σπονδυλικής στήλης λόγω κατάγματος, σύνδρομο της ιππουρίδας ή ατλαντοϊνιακό υπεξάρθρωμα. Το σταδιακά εξελισσόμενο σύνδρομο της ιππουρίδας είναι σπάνιο αλλά δημιουργεί σημαντικές επιπλοκές. Προκαλείται από την παγίδευση ινών και ουλοποίηση των νευρικών ριζών στο επίπεδο του ιερού οστού και της οσφυϊκής μοίρας – προκαλούμενα συνήθως από χρόνια συμφυτική αραχνοειδίτιδα [119, 120].

Συσχετίζεται με την αβεστοποίηση της σκληράς μήνιγγας και με διαβρώσεις του σπονδυλικού σωλήνα που προκαλεί διεύρυνση του υπαραχνοειδούς χώρου αλλά και με ραχιαία υπαραχνοειδή εκκολπώματα τα οποία είναι χαρακτηριστικά της κατάστασης αυτής και αναδεικνύονται με αξονική ή μαγνητική τομογραφία. Προκαλεί έλλειψη της ευαισθησίας στα δερμοτόμια του ιερού οστού και της κατώτερης οσφυϊκής μοίρας, μείωση του τόνου του σφιγκτήρα του πρωκτού και/ή της ουρήθρας, αλλά επίσης μπορεί να προκαλέσει πόνο και αδυναμία στα πόδια. Επιπροσθέτως, υπάρχουν αναφορές σχετικά με την εμφάνιση ενός συνδρόμου παρόμοιου με την πολλαπλή σκλήρυνση αλλά απαιτούνται επιδημιολογικές μελέτες για να επιβεβαιώσουν εάν υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ των δύο καταστάσεων [121-123].

4.10.8 Νεφρική προσβολή στην Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα

Νεφρική νόσος μπορεί να εμφανιστεί στην ΑΣ για πολλούς λόγους με ή χωρίς έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Συνήθως εμφανίζεται με πρωτεϊνουρία και μικροσκοπική αιματουρία σε απλή γενική εξέταση ούρων [124-129]. Η δευτεροπαθής αμυλοείδωση (ΑΑ) εμφανίζεται σπάνια πλέον μεταξύ ασθενών με ΑΣ ή άλλη ΣπΑ στις ΗΠΑ και επίσης μειώνεται και στις υπόλοιπες χώρες. Η αμυλοείδωση συχνά παραμένει αδιάγνωστη λόγω της αργής εξέλιξης και της σπανιότητάς της. Η επιπλοκή αυτή όμως θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση πρωτεϊνουρίας με ή χωρίς εξελισσόμενη αζωθαιμία.

Βιοψίες κοιλιακού λίπους ή βλεννογόνου του ορθού σε μια ευρωπαϊκή μελέτη διαπίστωσαν την ύπαρξη αμυλοείδωσης σε 10 εκ των 137 ασθενών με ΑΣ που πήραν μέρος σε αυτή (δηλαδή περίπου το 7%), αλλά μόνο οι 2 από αυτούς είχαν κλινική αμυλοείδωση με πρωτεϊνουρία [127]. Παρόλα αυτά 3 ακόμη ασθενείς ανέπτυξαν κλινική αμυλοείδωση μετά από 5,4 χρόνια (μέση τιμή παρακολούθησης).

Μια αύξηση της επίπτωσης IgA νεφροπάθειας έχει επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με ΑΣ και άλλων ΣΠΑ [126, 130]. Επιπλέον, συχνά παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα IgA ορού σε ασθενείς με ΑΣ [131].

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι νεφρική νόσος μπορεί να προκληθεί από την αυξημένη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων αλλά και το γεγονός ότι υπάρχουν λίγες παλιές αναφορές για την σχετικά υψηλότερη επίπτωση χρόνιας μη-ειδικής προστατίτιδας μεταξύ των ασθενών με ΑΣ.

4.10.9 Άλλες κλινικές εκδηλώσεις

Αναφορές καταδεικνύουν ότι ασθενείς με ΑΣ και άλλες ΣΠΑ εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση συνδρόμου Sjögren [132, 133]. Μια πιθανή συσχέτιση με λεύκη έχει επίσης αναφερθεί [134]. Υπάρχουν λίγα μεμονωμένα περιστατικά υποτροπιάζουσας πολυχονδρίτιδας, σαρκοείδωσης, οικογενούς μεσογειακού πυρετού και νόσου Bechet σε ασθενείς με ΑΣ [135-138]. Κάποιοι ασθενείς με σπονδυλίτιδα και Φ.Ν.Ε. μπορεί να επιπλακούν με γαγγραινώδες πυόδερμα ή σκληρυντική χολαγγειίτιδα που ουσιαστικά αποτελούν εκδηλώσεις της Φ.Ν.Ε. [139].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

5.1 Ιερολαγόνιες Αρθρώσεις

5.1.1 Απλή ακτινογραφία

Οι αρχικές ακτινολογικές βλάβες σε όλες τις ΣΠΑ είναι οι διαβρώσεις στην λαγόνια πλευρά της ιερολαγόνιας άρθρωσης όπου ο χόνδρος είναι πιο λεπτός. Η άκρη της άρθρωσης είναι μόλις υποσημεινόμενη έχοντας χάσει την άσπρη φλοιώδη γραμμή. Όπως εξελίσσεται η διαβρωτική νόσος δημιουργείται “ψευδο”-διαπλάτυνση της άρθρωσης. Το “επανορθωτικό” οστό βρίσκεται πίσω από τη διαβρωτική αλλαγή και τελικά κυριαρχεί στην ακτινολογική εικόνα. Τελικά, η οστική αγκύλωση μπορεί να προσβάλλει ολόκληρη την ιερολαγόνια άρθρωση. Όταν αγκυλώνεται η ιερολαγόνια άρθρωση, το οστό που την περιβάλλει γίνεται οστεοπορωτικό δευτεροπαθώς λόγω της έλλειψης φυσιολογικού μηχανικού στρες στην άρθρωση.

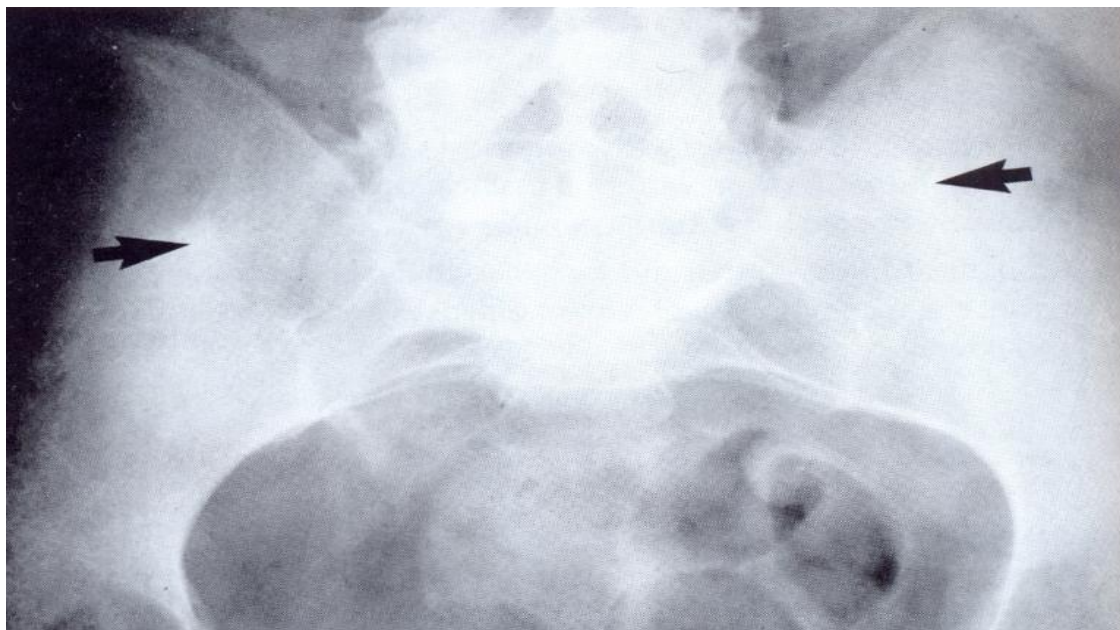
Όταν προσκομίζονται ακτινογραφίες ιερολαγονίων αρθρώσεων, είναι γενικά ωφέλιμο να προσκομίζονται και ακτινογραφίες προσθιοπίσθιας λήψεως της λεκάνης αφού και άλλες περιοχές της λεκάνης εμπλέκονται [140]. Η ηβική σύμφυση ως ινοχόνδρινη άρθρωση εμπλέκεται σε όλες τις ΣΠΑ. Οι διαβρωτικές αλλαγές ακολουθούνται από αλλαγές αποκατάστασης και κάποιες φορές αγκύλωσης. Επιπλέον, σε όλες τις ΣΠΑ εμπλέκονται οι ενθέσεις και οι σύνδεσμοι σε λαγόνιες ακρολοφίες και στους τροχαντήρες των μηριαίων οστών οστεοποιούνται.

5.1.2 Ιερολαγόνιες αρθρώσεις στην ΑΣ

Στην ΑΣ, οι ιερολαγόνιες αρθρώσεις είναι συχνά οι πρώτες αρθρώσεις που εμφανίζουν ακτινογραφικές διαταραχές. Διαβρωτικές και “επανορθωτικές” αλλαγές παρατηρούνται στις αρθρώσεις αυτές με τρόπο αμφοτερόπλευρο και συμμετρικό. Η οστική αγκύλωση συμβαίνει νωρίς στην εξέλιξη της νόσου.

Αντιθέτως, η οπίσθια άνω περιοχή της ιερολαγονίου άρθρωσης περιλαμβάνει την εναπόθεση δύο οστών που συνδέονται μεταξύ τους με συνδέσμους. Δεν υπάρχει χόνδρος, κάψα ή αρθρικός υμένας. Στην ΑΣ οι σύνδεσμοι αυτοί οστεοποιούνται αρχικά

προκαλώντας μείωση του μεσάρθριου διαστήματος, μέχρι τελικά την πλήρη αγκύλωσή τους (Εικόνα 6) [141, 142].



Εικόνα 6. Πλήρης σύγκλειση των ιερολαγονίων αρθρώσεων σε μακροχρόνια νόσο.

5.1.3 Ιερολαγονίαιες αρθρώσεις στις άλλες ΣΠΑ

Προσβολή των ιερολαγονίων αρθρώσεων στις εντεροπαθητικές αρθροπάθειες είναι ακτινογραφικά μη διακριτές από τις αλλοιώσεις της ΑΣ. Επίσης υπάρχει αμφοτερόπλευρη συμμετρική προσβολή με εξέλιξη προς την οριστική οστική αγκύλωση.

Ιερολαγονίτιδα συμβαίνει τουλάχιστον στο 60% των ασθενών με αντιδραστική αρθρίτιδα και σε ποσοστό 10-25% των ασθενών με ΨΑ [143-145]. Οι ακτινογραφικές αλλοιώσεις διαφέρουν από εκείνες της ΑΣ τόσο στην έκταση όσο και στην εμφάνιση. Οι διαβρώσεις είναι πιο εκτενείς, ενώ η αγκύλωση της άρθρωσης δεν είναι συχνή. Πιθανώς να υπάρχει ασάφεια της ιερολαγονίου άρθρωσης και σκλήρυνση λόγω προσβολής των συνδέσμων.

Οι αλλοιώσεις συμβαίνουν συνήθως αμφοτερόπλευρα και ασύμμετρα, επομένως στα αρχικά στάδια της νόσου οι αλλοιώσεις μπορεί να εμφανίζονται ετερόπλευρα. Παρόλα αυτά, καθώς οι αλλαγές γίνονται εμφανείς στη μια ιερολαγονία άρθρωση υπάρχουν συνήθως ανεπαίσθητες αλλαγές στην αντίθετη άρθρωση.

5.1.4 Σπινθηρογράφημα οστών

Το σπινθηρογράφημα οστών αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο στην εκτίμηση της ιερολαγονίτιδας. Επιβεβαιώνει την παρουσία υπεραιμίας και φλεγμονής που ίσως να μην είναι προφανείς ακτινογραφικά. Για παράδειγμα, εάν σε κάποιον ασθενή υπάρχει ετερόπλευρη ιερολαγονίτιδα στην απλή ακτινογραφία, αυτό μπορεί να οφείλεται και σε κάποια λοίμωξη. Όμως, η μεταγενέστερη ανίχνευση αμφοτερόπλευρης νόσου στο σπινθηρογράφημα οστών επιβεβαιώνει την σωστή διάγνωση οροαρνητικής σπονδυλοαρθροπάθειας. Επιπλέον, η επανάληψη του σπινθηρογραφήματος, βοηθά στην εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου.

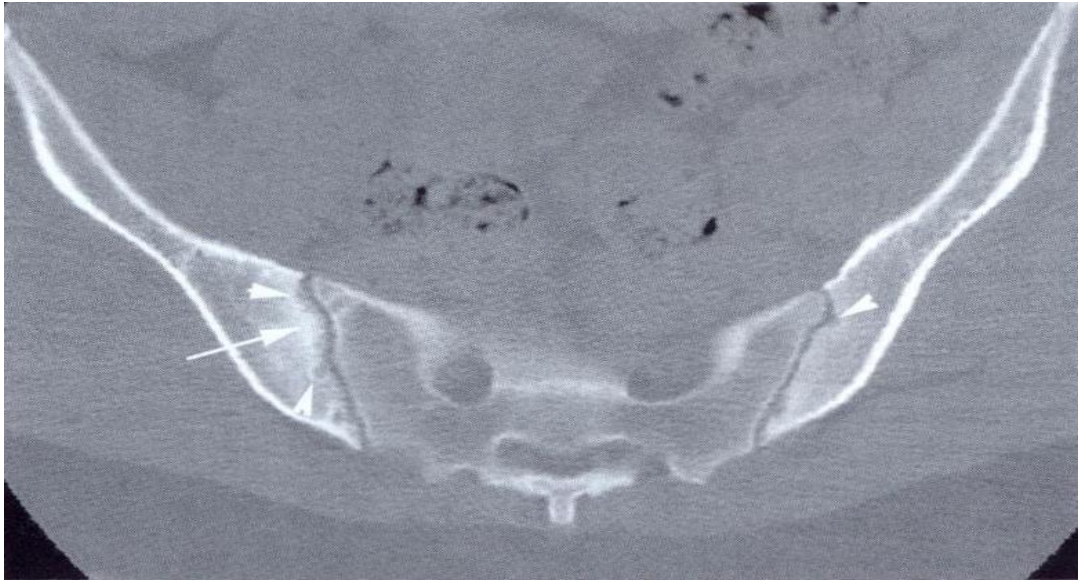
Τα σχετικά οφέλη της ποιοτικής ανάλυσης έναντι της ποσοτικής ανάλυσης με τη βοήθεια της απεικόνισης του σπινθηρογραφήματος έχουν συζητηθεί ευρέως [146, 147]. Η ποσοτική ανάλυση βασίζεται στη σύγκριση της ιερολαγονίας άρθρωσης με την ενεργότητα του ιερού οστού. Πιο συγκεκριμένα, όταν το κλάσμα της ιερολαγονίας άρθρωσης προς την ενεργότητα του ιερού οστού έχει τιμές μεγαλύτερες από 1,32-1,45 γενικά θεωρείται παθολογικό. Κάποιοι όμως έχουν αμφισβητήσει την χρήση της ενεργότητας του ιερού οστού ως ένα φυσιολογικό σημείο αναφοράς, αφού θεωρούν ότι το ιερό οστό βρίσκεται πολύ κοντά στη φλεγμονώδη διαδικασία

Κάποιες μελέτες αναδεικνύουν ότι αν και η ποσοτική ανάλυση σπινθηρογραφήματος είναι πολύ ευαίσθητη στην ανάδειξη αλλοιώσεων στις ιερολαγονίες αρθρώσεις, τα ευρήματα είναι ιδιαίτερα μη-ειδικά στην συνεχή ανάδειξη φλεγμονώδους ιερολαγονίτιδας [148-150]. Συγκεκριμένα, σε μια συγκριτική μελέτη έχει φανεί ότι η ιερολαγονίτιδα διαγιγνώσκεται πολύ συχνά σε ασθενείς που έχουν κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα όπου να διαφαίνεται κάποια φλεγμονώδης κατάσταση και οι οποίοι τελικά διαπιστώθηκε ότι έπασχαν από οσφυαλγία μηχανικής φύσεως [151].

5.1.5 Αξονική τομογραφία

Αρκετοί θεραπευτές συνιστούν τη χρήση αξονικής τομογραφίας (CT) για την εκτίμηση της προσβολής των ιερολαγονίων αρθρώσεων (Εικόνα 7) [152, 153]. Έχει το πλεονέκτημα ότι ο ασθενής παίρνει εύκολα θέση για την εξέταση και συνεπώς γίνονται εύκολα ορατές όλες οι αλλοιώσεις. Με την έλευση νέων μεθόδων απεικόνισης, η αξονική τομογραφία υπερέχει τόσο της απλής ακτινογραφίας όσο και του σπινθηρογραφήματος οστών. Όσον αφορά την εκτίμηση της προσβολής των ιερολαγονίων αρθρώσεων, η αξονική τομογραφία επιτρέπει τη δημιουργία πολλαπλών συνεχών ή επικαλυπτόμενων,

λεπτών (2,5-5mm) παράλληλων τομών των ιερολαγονίων αρθρώσεων. Αυτό συμβάλλει στην ανίχνευση ιερολαγονίτιδας, περιλαμβανομένων των φλοιωδών διαβρώσεων και την σκλήρυνση στο υποκείμενο οστό.



Εικόνα 7. Απεικόνιση με αξονική τομογραφία ιερολαγονίων αρθρώσεων. Στη λήψη αυτή διαφαίνεται η σκλήρυνση του υποκείμενου οστού καθώς και φλοιώδεις διαβρώσεις.

Παρόλα αυτά, η αξονική τομογραφία δεν θα πρέπει να αποτελεί την αρχική απεικονιστική επιλογή για την εκτίμηση ιερολαγονίτιδας. Θα πρέπει μόνο να χρησιμοποιείται ως επιπρόσθετο μέσο στην κλασική μέθοδο της απλής ακτινογραφίας όπου η διάγνωση και/ή σταδιοποίηση της προσβολής της νόσου αποτελεί ερωτηματικό.

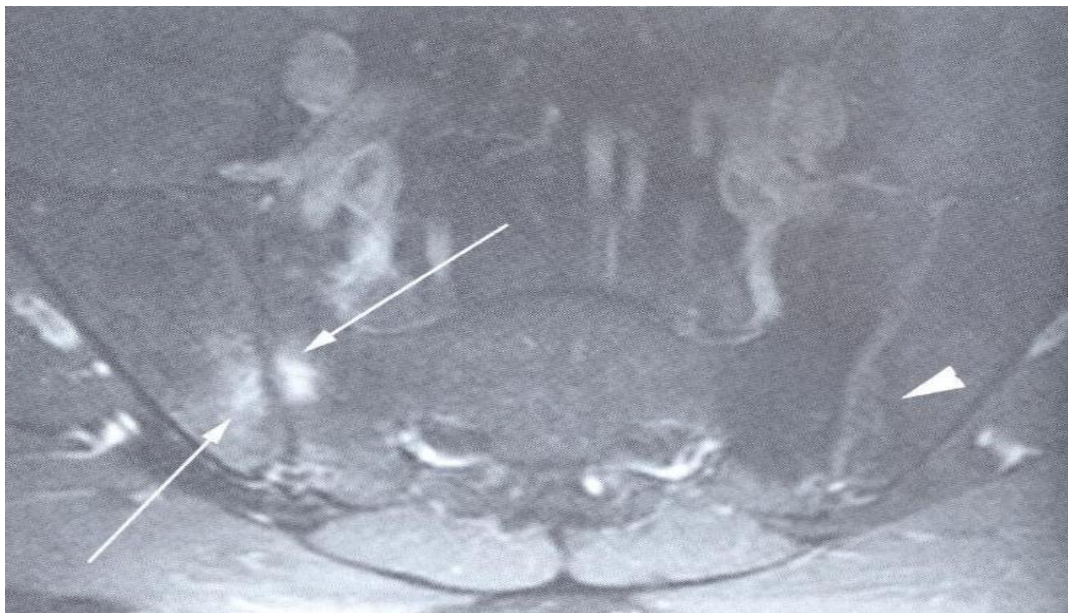
5.1.6 Μαγνητική απεικόνιση

Από τις αρχές του 1990, η χρησιμότητα της απεικόνισης με μαγνητικό συντονισμό (MRI) έχει εξερευνηθεί σε ευρεία κλίμακα αναφορικά με την εκτίμηση της ιερολαγονίτιδας. Οι δυνατότητές της για πολυεπιπεδιακή απεικόνιση καθώς και η υψηλή διακριτική ικανότητα των μαλακών ιστών την καθιστούν μια άριστη επιλογή για την εκτίμηση των ιερολαγονίων αρθρώσεων.

Η MRI απεικονίζει την φυσιολογική ιερολαγονίο άρθρωση και διαχωρίζει ξεκάθαρα τα αρθρικά από τα συνδεσμικά στοιχεία. Σε φυσιολογικά άτομα η άμεση απεικόνιση του χόνδρου και στις δύο πλευρές των αρθρικών στοιχείων της άρθρωσης είναι εφικτή

διαφαίνεται ως μια λεπτή γραμμή ενδιάμεσου σήματος στις T_1 -ακολουθίες. Μια λεπτή γραμμική ζώνη χαμηλού σήματος στις ιερές και λαγόνιες πλευρές της άρθρωσης είναι παρούσα, και αντιστοιχεί στο φυσιολογικό υποκείμενο οστό.

Ο μυελός των οστών αποτελείται από λίπος και μπορεί να συγκριθεί με το σήμα του λίπους οπουδήποτε αλλού στο απεικονιστικό πεδίο. Κάποιες αρχικές μελέτες έδειξαν ότι η MRI ήταν ικανή να αναδείξει διαταραχές στο υποκείμενο οστό και στον περιαρθρικό μυελό των οστών (Εικόνα 8) [154].



Εικόνα 8. T_1 ακολουθία ιερολαγονίων αρθρώσεων μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού αναδεικνύει την ύπαρξη υψηλού σήματος δεξιά (βέλη) και αρχόμενες διαβρώσεις αριστερά (κεφαλή βέλους).

Δύο τύποι αλλοιώσεων ανιχνεύθηκαν:

1) Τύπου I: χαρακτηρίζεται από αλλοιώσεις χαμηλού σήματος στις T_1 -ακολουθίες και υψηλού σήματος στις T_2 και στις ακολουθίες με καταπίεση του λίπους (STIR). Εντοπίζονται κοντά στο μεσάρθριο διάστημα και είναι διάσπαρτα κατανεμημένες στον

μυελό των οστών. Πιθανώς αντιπροσωπεύουν υποχόνδριο οίδημα και αποτελούν ένδειξη της αιφνίδιας ή ενεργού φάσης της φλεγμονής.

2) Τύπου II: οι αλλοιώσεις αυτές χαρακτηρίζονται από υψηλό σήμα στις T_1 -ακολουθίες στον περιαρθρικό μυελό αντικατοπτρίζοντας λιπώδη μετατροπή και απουσία οιδήματος του μυελού. Σημειώνονται επίσης, περιοχές χαμηλού σήματος σε όλες τις ακολουθίες παλμών οι οποίες συσχετίζονται με διαβρώσεις και υποχόνδρια σκλήρυνση στην απεικόνιση με αξονικό τομογράφο. Οι αλλοιώσεις αυτές αντιπροσωπεύουν τις χρονικές αλλοιώσεις της ίνωσης και της οστικής σκλήρυνσης.

Βασιζόμενη σε αυτά τα ευρήματα, η MRI μπορεί δυνητικά να διαχωρίζει τις οξείες από τις χρόνιες αλλοιώσεις.

Σε πιο πρόσφατες μελέτες η MRI έχει αποδειχθεί ότι είναι πιο ευαίσθητη και ειδική από ότι η συμβατική απλή ακτινογραφία, το σπινθηρογράφημα οστών και η CT στη διάγνωση ιερολαγονίτιδας [155-157]. Η ειδικότητα της MRI ανέρχεται στο 90-100% μετά την ανάπτυξη και εφαρμογή των νεότερων τεχνικών. Η ευαισθησία της μεθόδου έχει επίσης βελτιωθεί με την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού Gd-DTPA (gadolinium-diethylenetriaminopenta-acetic acid) που προηγείται της απεικόνισης [158-161].

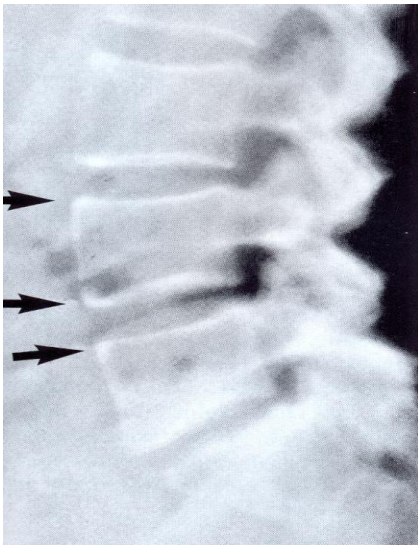
Οι μελέτες με τη χρήση μαγνητικής απεικόνισης με χορήγηση σκιαγραφικού ανέδειξαν ανωμαλίες στους ασθενείς που κλινικά ήταν ύποπτοι για ιερολαγονίτιδα, αλλά απεικονιστικά – ακόμη και με μαγνητική απεικόνιση χωρίς σκιαγραφικό – δεν εμφάνιζαν αλλοιώσεις. Τέλος θα πρέπει να γίνει αναφορά και στο γεγονός ότι η χρήση MRI έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί άριστη τεχνική απεικόνισης για τον έλεγχο των φλεγμονωδών αλλαγών σε ασθενείς με οροαρνητική ΣπΑ, οι οποίοι βρίσκονται υπο αγωγή με βιολογικούς παράγοντες (anti-TNFα) [162].

5.2 Σπονδυλική Στήλη

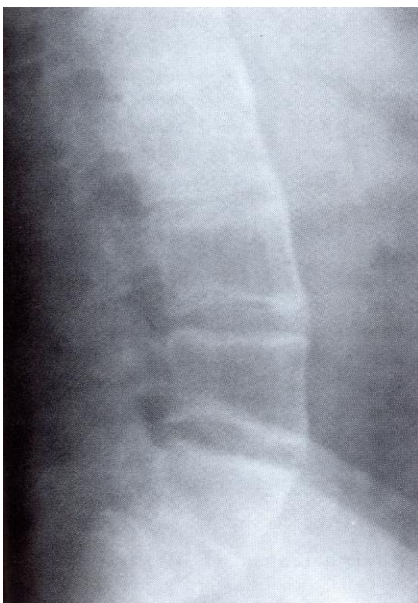
5.2.1 Απλή ακτινογραφία

Στην ΑΣ, οι πρώτες αλλαγές που παρατηρούνται στην σπονδυλική στήλη συνίστανται σε μικρές διαβρώσεις με παρακείμενη επανόρθωση στις γωνίες των σπονδυλικών σωμάτων, συντελώντας στην απώλεια του φυσιολογικού κοίλου περιγράμματος του προσθίου ορίου των σπονδυλικών σωμάτων. Τα σπονδυλικά σώματα στην απλή ακτινογραφία εμφανίζονται τετραγωνισμένα με “φωτεινές γωνίες”. Γενικά, οι

αλλαγές συμβαίνουν στην κατώτερη οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και έχουν την τάση να ανέρχονται για να προσβάλουν τελικά και την αυχενική μοίρα. Η “φωτεινή γωνία” ονομάζεται αλλοίωση Romanus (Εικόνα 9). Αυτή, συνδυάζεται ή ακολουθείται από την οστεοποίηση του εξωτερικού στρώματος του ινώδους δακτυλίου του μεσοσπονδύλιου δίσκου (Sharpey's fibers) και των βαθύτερων στρωμάτων των επιμήκων συνδέσμων. Η οστεοποίηση αυτή ονομάζεται συνδεσμόφυτο. Τα συνδεσμόφυτα ανέρχονται στη σπονδυλική στήλη με τρόπο συμμετρικό δημιουργώντας μια εμφάνιση που ομοιάζει με το bamboo (Εικόνα 10).



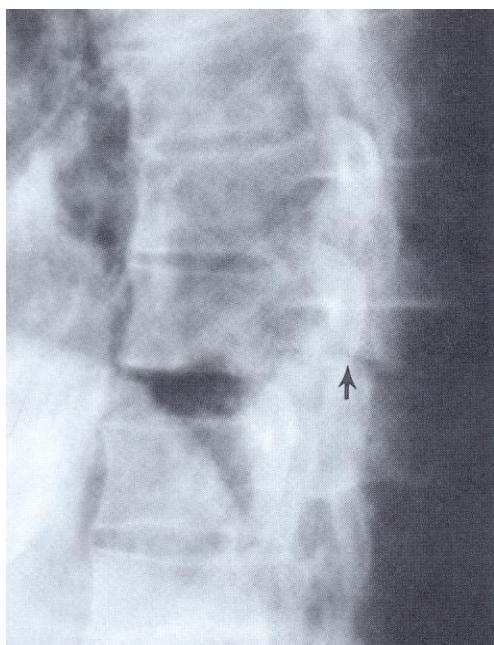
Εικόνα 9. Ακτινογραφία οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης κατά την οποία αναδεικνύονται τα σημεία “φωτεινής γωνίας” (βέλη).



Εικόνα 10. Ακτινογραφία οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης στην οποία παρουσιάζονται συνδεσμόφυτα προσδίδοντας στη σπονδυλική στήλη εικόνα “bamboo”.

Αν και η αυχενική μοίρα προσβάλλεται τελευταία, στα θήλεα άτομα συχνά η νόσος εμφανίζεται αρχικά στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης.

Όταν η σπονδυλική στήλη αγκυλώνεται και ακινητοποιείται, οι μεσοσπονδύλιοι δίσκοι μπορεί να οστεοποιηθούν – κυρίως εφόσον συνυπάρχει αγκύλωση των αποφυσιακών αρθρώσεων. Στην αγκυλωμένη σπονδυλική στήλη μπορεί να αναπτυχθούν αλλοιώσεις σπονδυλοδισκίτιδας (αλλοιώσεις Andersson). Αυτές, μπορεί να εμφανιστούν δευτεροπαθώς ως αποτέλεσμα φλεγμονής ή λοίμωξης αλλά συνήθως ως αποτέλεσμα κατάγματος (Εικόνα 11).



Εικόνα 11. Κάταγμα (βέλος) σε αγκυλωμένη κατώτερη θωρακική-ανώτερη οσφυϊκή μοίρα ασθενούς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Η δημιουργία κατάγματος κατά μήκος της αγκυλωμένης σπονδυλικής στήλης γίνεται το μοναδικό σημείο κίνησης σε ολόκληρη τη σπονδυλική στήλη, συντελώντας στη δημιουργία ψευδοάρθρωσης. Τέλος, ο δίσκος υπόκειται σε εκφύλιση και αποσάρθρωση, ενώ το παρακείμενο οστό διαβρώνεται και επισκευάζεται [163-165].

5.2.2 Άλλες αλλοιώσεις της σπονδυλικής στήλης

Διαβρωτικές αλλοιώσεις και αγκύλωση των αποφυσιακών αρθρώσεων μπορεί να συμβούν σε οποιαδήποτε ΣΠΑ. Οι αποφυσιακές αρθρώσεις συχνά προσβάλλονται στην

ΑΣ, αλλά σπάνια στην ΨΑ – εκτός από την αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Οι οπίσθιοι σύνδεσμοι μπορεί να οστεοποιηθούν στην ΑΣ προκαλώντας αγκύλωση.

Στην ΨΑ, κυρίως στην αυχενική μοίρα, διαβρώσεις και οστικός πολλαπλασιασμός στους συνδέσμους συμβαίνουν πιο συχνά από ότι στην ΑΣ [166]. Οι ατλαντοϊνιακές διαβρώσεις μπορεί να προσβάλλονται σε οποιαδήποτε ΣΠΑ, ενώ οι αλλαγές είναι δυσδιάκριτες σε σχέση με εκείνες που παρατηρούνται στην ΡΑ. Αυτό σημαίνει ότι ίσως να υπάρχει υπερξάρθρωμα της ατλαντοϊνιακής διάρθρωσης προς οποιαδήποτε κατεύθυνση όπως επίσης και διαβρωτικές αλλοιώσεις του οδόντα.

5.2.3 Αξονική τομογραφία

Οι περισσότερες εκ των αλλαγών στη σπονδυλική στήλη που προαναφέραμε μπορεί να απεικονιστούν με την κλασική ακτινογραφία, επομένως η χρήση αξονικής τομογραφίας θα πρέπει να φυλάσσεται μόνο για αμφίβολες περιπτώσεις. Αποτελεί άριστη μέθοδο για την ανίχνευση σπονδυλικών καταγμάτων, σπονδυλικών στενώσεων και της ατλαντοϊνιακής αστάθειας. Μια επιπλοκή της ΑΣ που διαγιγνώσκεται καλύτερα με τη χρήση αξονικής τομογραφίας είναι το σύνδρομο ιππουρίδος αλλά τέλος, απεικονίζονται και διαταραχές όπως διατάσεις στον υπαραχνοειδή χώρο.

5.2.4 Μαγνητικός συντονισμός (MRI)

Στη σπονδυλική στήλη η MRI αποτελεί την πρώτη επιλογή απεικόνισης των δομών της. Η χρήση MRI με χορήγηση σκιαγραφικού (Gd-DTPA) απεικονίζει εύκολα τις αλλοιώσεις δίκην “φωτεινής γωνίας” (αλλοιώσεις Romanus). Συγκεκριμένα, απεικονίζονται ως περιοχές χαμηλού σήματος στις T_1 -ακολουθίες και υψηλού σήματος στις T_2 -ακολουθίες. Τα ευρήματα αυτά αντιπροσωπεύουν οίδημα και υπεραιμία του φλεγμονώδους ιστού.

Ο εμπλουτισμός μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού ήταν απών στις περιπτώσεις εκείνες όπου υπήρχε ακτινογραφικά διαπιστωμένος σχηματισμός συνδεσμοφύτων. Όπως και στην ιερολαγονίτιδα, ο εμπλουτισμός μιας περιοχής με σκιαγραφικό αντικατοπτρίζει την πιο ενεργή και πρώιμη φάση της φλεγμονής. Τέλος, η απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό, προ και μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού, όχι μόνο επικουρεί στην πρώιμη

διάγνωση της νόσου αλλά επιπλέον διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παρακολούθησή της [167].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

6.1 Εισαγωγή

Οι ακρογωνιαίοι λίθοι της θεραπείας όλων των ρευματικών παθήσεων είναι η έγκαιρη, ακριβής διάγνωση και η αποτελεσματική εκπαίδευση του ασθενούς. Αυτά τα δύο στοιχεία είναι πιθανώς πιο σημαντικά στην ΑΣ από ότι σε οποιαδήποτε άλλη κατάσταση. Η πρώιμη διάγνωση επιτρέπει την άμεση θεραπεία προτού εγκατασταθούν η μόνιμη ακαμψία και οι παραμορφώσεις. Επιπλέον, επιτρέπει την έγκαιρη ανάπτυξη (εκ μέρους των ασθενών) ενός κατάλληλου τρόπου ζωής.

Δυστυχώς, σε πολλούς ασθενείς καθυστερεί η διάγνωση [168] και πιθανώς να τους έχουν αποδώσει διαφορετικές διαγνώσεις πριν γίνει η ακριβής διάγνωση. Υπάρχουν όμως ενδείξεις ότι οι καθυστερήσεις στη διάγνωση πλέον μειώνονται. Μια μελέτη 14.000 μελών της γερμανικής ομάδας για την ΑΣ, η Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew (DVMB), έδειξε ότι ο μέσος χρόνος για τη διάγνωση έχει μειωθεί από 15 χρόνια σε εκείνους με έναρξη νόσου τη δεκαετία του 1950 σε 7,5 χρόνια σε εκείνους με έναρξη νόσου μεταξύ των ετών 1975-1979 [169].

6.2 Φυσιοθεραπεία

Η φυσιοθεραπεία έχει αναγνωρισθεί ευρέως ως μια ιδιαίτερα σημαντική πτυχή στον έλεγχο της ΑΣ. Υπάρχουν ενδείξεις ότι μόνο η φυσική άσκηση μπορεί να προσφέρει ικανοποιητική ανακούφιση των συμπτωμάτων σε πολλούς ασθενείς με ΑΣ. Για παράδειγμα σε μια προοπτική μελέτη 236 ασθενών που προέρχονταν από ένοπλες δυνάμεις φάνηκε ότι οι 178 από αυτούς πέτυχαν έλεγχο των συμπτωμάτων τους βασιζόμενοι μόνο στη φυσική άσκηση.

Μελέτες με πληθυσμούς ελέγχου αναφορικά με τη σημασία της φυσιοθεραπείας στην ΑΣ είναι σπάνιες, αν και το σημαντικό όφελος που αποκομίζει κάποιος από την άσκηση και τη φυσιοθεραπεία φαίνεται και από την αύξηση του εύρους της κίνησης [170].

Αμέσως μετά τη διάγνωση της ΑΣ, ο ασθενής θα πρέπει άμεσα να απευθυνθεί σε κάποιον φυσιοθεραπευτή, στόχο του οποίου θα αποτελεί η αποκατάσταση της στάσης και της κίνησης σε όσο το δυνατό πιο φυσιολογικά όρια. Η υδροθεραπεία είναι ιδιαίτερα

πολύτιμη στη δημιουργία του απαραίτητου περιβάλλοντος κάτω από το οποίο η κίνηση μπορεί να μεγιστοποιηθεί [171].

Μια ποικιλία μεθόδων που έχουν ως απώτερο σκοπό την ανακούφιση από τον πόνο, όπως η θεραπεία με παλμικά μικρο-κύματα, διαθερμίες, ηλεκτροθεραπείες, τοπικοί υπέρηχοι ή νευρομυικός ερεθισμός μπορούν να είναι χρήσιμες διευκολύνοντας την κίνηση. Η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) σε υψηλές δόσεις ίσως χρειάζεται στο στάδιο αυτό έτσι ώστε να μειωθεί ο πόνος και να επιτραπεί η κινητοποίηση.

Επιπλέον, η διάταση του θωρακικού κλωβού και ασκήσεις αναπνοής είναι επίσης σημαντικές. Η αντιμετώπιση της ενθεσοπάθειας πιθανώς να απαιτήσει τη συστηματική χορήγηση θεραπείας ή τοπικές ενδοαρθρικές ενέσεις ή τοπική αγωγή από τον φυσιοθεραπευτή χρησιμοποιώντας υπερήχους. Γενικά όμως θα πρέπει να επισημανθεί το γεγονός ότι οι προσπάθειες του κάθε ασθενούς ξεχωριστά αποτελούν το κλειδί για μια μακροχρόνια επιτυχία στον έλεγχο της νόσου και πως ο κάθε ασθενής θα πρέπει να εντάξει στην καθημερινότητά του τη φυσική άσκηση.

6.3 Φαρμακευτική αγωγή στην Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα

6.3.1 Εισαγωγή

Τα απλά αναλγητικά έχουν γενικά πολύ περιορισμένο ρόλο στη θεραπεία φλεγμονωδών ρευματικών παθήσεων. Είναι όμως ευρέως διαδεδομένα αφού περίπου το 33% των ασθενών τα προμηθεύεται χωρίς ιατρική συνταγή. Αυτό αντανakλά την επιθυμία του ασθενούς για ανακούφιση από τον πόνο ως έναν πρωταρχικής σημασίας σκοπό όταν βρίσκονται υπό αγωγή [172].

Οι επαγγελματίες υγείας δεν μπορούν να εκτιμήσουν επαρκώς την ένταση του πόνου του ασθενούς. Στοιχεία από διάφορες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι τόσο οι ιατροί όσο και οι νοσηλευτές εκτιμούν τον πόνο του ασθενούς περίπου 20% λιγότερο από ότι οι ίδιοι. Αυτό πιθανώς να οφείλεται σε έναν συνδυασμό έλλειψης ικανών εργαλείων εκτίμησης του πόνου μαζί με μια δυσκολία που πολλές φορές υπάρχει εκ μέρους των επαγγελματιών υγείας να αποδεχθούν την ανεπάρκεια θεραπείας που οι ίδιοι έχουν χορηγήσει.

Επιπλέον, οι ασθενείς επιθυμούν από την αγωγή τους να είναι όσο το δυνατό περισσότερο ελεύθεροι παρενεργειών [173]. Η εκτεταμένη δημοσιότητα αναφορικά με την παρενέργεια των ΜΣΑΦ (π.χ. γαστρορραγία) φαίνεται ότι είχε σημαντικό αντίκτυπο στις αντιλήψεις των ασθενών σχετικά με τα φάρμακα αυτά, μιας και ενίσχυσε την επιθυμία τους να παραμένουν με απλά αναλγητικά ή εάν είναι δυνατό χωρίς καθόλου φάρμακα.

6.3.2 Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) χρησιμοποιούνται ευρέως παρέχοντας ανακούφιση στους ασθενείς με ΑΣ. Γενικά, ο στόχος των ΜΣΑΦ είναι να ανακουφίζουν από τον πόνο ικανοποιητικά επιτρέποντας την ελευθερία κινήσεων. Έτσι, κατά την έναρξη φυσιοθεραπειών η χορήγηση ΜΣΑΦ είναι σημαντική μιας και βοηθούν στη μεγιστοποίηση της κίνησης.

Ακολούθως, εφόσον η πρωινή δυσκαμψία αποτελεί το μοναδικό ή το κυρίαρχο σύμπτωμα, η βραδινή χρήση ενός φαρμάκου μακράς διάρκειας – όπως η ινδομεθακίνη, η δικλοφενάκη ή η ναπροξένη – είναι μια προετοιμασία επιλογής, επιτρέποντας την ελεύθερη κίνηση το πρωί. Αρκετοί ασθενείς χρησιμοποιούν τα φάρμακα αυτά και τον συγκεκριμένο τρόπο χορήγησης περιστασιακά – πρόκειται συνήθως για εκείνους τους ασθενείς που διατηρούν ένα επίπεδο φυσικής άσκησης. Άλλοι όμως είναι πιθανό να χρειάζονται είτε την παρατεταμένης διάρκειας νυχτερινή δόση είτε τη συνεχή χορήγηση διαιρεμένων δόσεων ώστε να επιτύχουν μια πιο εμμένουσα ανακούφιση από τον πόνο.

Ένα από τα παραδοσιακά ΜΣΑΦ είναι η φαινυλβουταζόνη η οποία έχει χρησιμοποιηθεί για πολλά χρόνια στην ΑΣ. Παρά τη συνεχή της διαθεσιμότητα, η φαινυλβουταζόνη πλέον χρησιμοποιείται ελάχιστα στην Μεγάλη Βρετανία και στις Η.Π.Α. Παρόλα αυτά, σε πολλές άλλες χώρες της Ευρώπης αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για την ΑΣ για πολλούς θεραπευτές.

Η ινδομεθακίνη είναι πιθανώς το πιο ευρέως διαδεδομένο ΜΣΑΦ στην ΑΣ και έχει υιοθετήσει το ρόλο της φαινυλβουταζόνης ως εξαιρετικά χρήσιμο στους ασθενείς με οροαρνητική σπονδυλοαρθρίτιδα. Έχει το πλεονέκτημα της ποικιλίας του δοσολογικού σχήματος κάνοντάς το ευέλικτο στη χρήση.

Σε μια μελέτη 1300 ασθενών με ΑΣ στη Μεγάλη Βρετανία φάνηκε ότι η ινδομεθακίνη ήταν το πλέον χρησιμοποιούμενο φάρμακο και μάλιστα το ΜΣΑΦ που είναι το πιο πιθανό να παρθεί για μακροχρόνια περίοδο [174]. Η ινδομεθακίνη έχει μια υψηλή

επίπτωση παρενεργειών προκαλώντας εκτός από διαταραχές του ανώτερου πεπτικού συστήματος και διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος – κυρίως κεφαλαλγία- που περιορίζουν τη χρήση της.

Η ναπροξένη αποτελεί το δεύτερο πιο δημοφιλές ΜΣΑΦ. Έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής ανακουφίζοντας από την πρωινή δυσκαμψία – χορήγηση 500mg – ή προκαλώντας ολοήμερη ανακούφιση – χορήγηση δύο φορές ημερησίως. Σχεδόν όλα τα υπόλοιπα ΜΣΑΦ επίσης χρησιμοποιούνται στην ΑΣ. Η επιλογή είναι μια ισορροπία αποτελεσματικότητας και ανοχής λαμβάνοντας πάντα υπόψη παράγοντες όπως η ηλικία και το φύλο, αλλά και τη διάγνωση κάθε ασθενούς ξεχωριστά .

Η αποτελεσματικότητα των ΜΣΑΦ οφείλεται στην ικανότητά τους να αναστέλλουν τις προσταγλαδίνες που συμμετέχουν στη φλεγμονώδη διαδικασία με τις παρενέργειες που συνδέονται με την ταυτόχρονη αναστολή των προστατευτικών προσταγλαδινών. Έχει αποδειχθεί ότι το ένζυμο-στόχος κυκλοξυγενάση (COX) υπάρχει σε δύο ισομορφές: μια δομική μορφή, το COX₁, που είναι υπεύθυνο για την προστατευτική δράση σε περιοχές όπως η διατήρηση της γαστρικής άμυνας και μια επαγωγίμη μορφή, την COX₂, που συμμετέχει στη φλεγμονώδη διαδικασία.

Η παρατήρηση αυτή έχει καταστήσει εφικτή την κατανόηση των διαφορών αναφορικά με την τοξικότητα των συμβατικών ΜΣΑΦ με την υψηλότερη αναλογία COX₁:COX₂ αναστολέων να συνδυάζονται με μεγαλύτερη τοξικότητα. Επιπλέον έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη των επονομαζόμενων COX₂ αναστολέων (ή αλλιώς γνωστών ως κοξίμπες), τα οποία σε φυσιολογικές θεραπευτικές δόσεις έχουν μικρή ή καμία επίδραση στην αναστολή των COX₁ αναστολέων. Δύο τέτοιοι παράγοντες είναι πλέον διαθέσιμοι – ροφεκοξίμη και σελεκοξίμη – οι οποίοι φαίνεται ότι ολοκληρώνουν την αρχική τους πρόβλεψη σχετικά με την ισοδύναμη αποτελεσματικότητά τους με τα παραδοσιακά ΜΣΑΦ, ενώ ταυτόχρονα μειώνεται η πιθανότητα σοβαρής τοξικότητας από το ανώτερο πεπτικό σύστημα. Η εμπειρία από τη χρήση των φαρμάκων αυτών στην ΑΣ είναι περιορισμένη αλλά παρόλα αυτά υπάρχουν ενδείξεις για την βραχεία αποτελεσματικότητά τους στη νόσο [175].

Δύο πτυχές αναφορικά με την χρήση των ΜΣΑΦ χρειάζονται προσοχή. Καταρχήν, η αποδεδειγμένη δράση τους περιορίζεται στην ανακούφιση των συμπτωμάτων όπως πόνος και δυσκαμψία. Οποιαδήποτε αύξηση στην κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης συνδέεται με την αύξηση της ικανότητας για φυσική άσκηση και όχι με κάποια εγγενή δράση των φαρμάκων. Κατά δεύτερον, κλινικές μελέτες για τη χρήση και αποτελεσματικότητα στην ΑΣ θα πρέπει να μελετώνται με ιδιαίτερη προσοχή.

Για παράδειγμα, κάποιες από αυτές επιτρέπουν τη συνύπαρξη φυσιοθεραπείας και χορήγησης ΜΣΑΦ, ενώ κάποιες άλλες είναι τόσο βραχείας διάρκειας που αδυνατούν να δώσουν σημαντικές πληροφορίες όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ανοχή [176].

Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί και μία αναδρομική ανάλυση ενός μικρού αριθμού ασθενών που έλαβαν φαινυλβουταζόνη, η οποία έδειξε ότι το φάρμακο ανέστειλε ως ένα βαθμό την ασβεστοποίηση των συνδεσμοφύτων [177]. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν φανεί και με τη χορήγηση ινδομεθακίνης [178]. Αυτές οι παρατηρήσεις δεν έχουν διερευνηθεί προοπτικά αλλά επικρατεί η γενική αντίληψη ότι η ΑΣ έχει καταστεί λιγότερο σοβαρή νόσος μετά την έλευση των ΜΣΑΦ στη θεραπευτική φαρέτρα [179].

6.3.3 Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα

Σε αντίθεση με τη ΡΑ, κανένα από τα φάρμακα αυτά δεν έχει ουσιαστική τροποποιητική επίδραση στην ΑΣ. Σχεδόν όλα τα δεύτερης γραμμής φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της ΡΑ, έχουν χρησιμοποιηθεί κατά διαστήματα στην ΑΣ με απογοητευτικά όμως αποτελέσματα στην πλειοψηφία τους. Παρακάτω γίνεται αναφορά στα πιο σημαντικά από αυτά:

1) Σουλφασαλαζίνη: Διάφορες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με την αποτελεσματικότητα της σουλφασαλαζίνης σε ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα και σε εκείνους με αξονική προσβολή μόνο. Μια μετα-ανάλυση επιβεβαίωσε τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και την ασφάλεια της βραχείας χορήγησης σουλφασαλαζίνης στην ΑΣ [180].

Σε μια πιο πρόσφατη επανεκτίμηση δημοσιευμένων μελετών φάνηκε ότι η αξονική από την περιφερική προσβολή προσβάλλονται διαφορετικά, επομένως, η χρήση της θα πρέπει να θεωρείται ως μια ασφαλής και καλά ανεκτή θεραπεία για την περίπτωση επίμονης, ενεργής περιφερικής υμενίτιδας [181].

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η επίδραση είναι θετικότερη σε εκείνους με πρώιμη νόσο από ότι σε εκείνους με πιο προχωρημένη. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η κλινική βελτίωση συνοδεύεται και από βελτίωση εργαστηριακών παραμέτρων όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ). Στη ΡΑ ο συνδυασμός κλινικής και εργαστηριακής βελτίωσης καταδεικνύει τροποποίηση της νόσου. Η χορήγηση του φαρμάκου ξεκινά με δόσεις 0,5gr δύο φορές ημερησίως και αυξάνεται

μέχρι 1,5gr δις ημερησίως – αν και λίγο υψηλότερες δόσεις έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Η σουλφασαλαζίνη ίσως προκαλεί μείωση στα επίπεδα σπέρματος αν και αντιθέτως αποτελεί το πιο ασφαλές φάρμακο για γυναίκες με ενδεχόμενη εγκυμοσύνη.

2) Μεθοτρεξάτη: Το συγκεκριμένο φάρμακο έχει χορηγηθεί σε ασθενείς με ΑΣ, σε δόσεις παρόμοιες με εκείνες που χρησιμοποιούνται στην ΡΑ – 7,5mg έως 25mg από του στόματος ή ενδομυϊκά – και φαίνεται να έχει ωφέλιμη επίδραση τόσο στις περιφερικές αρθρώσεις όσο και στην αξονική προσβολή, αν και λίγες μελέτες έχουν δημοσιευθεί σχετικά [182].

Κατά κύριο λόγο η μεθοτρεξάτη μπορεί να είναι ιδιαίτερης αξίας σε ασθενείς νεαρής ηλικίας, με σοβαρή ενεργό νόσο που είναι συνεχώς εξελισσόμενη. Όλοι οι ασθενείς που βρίσκονται υπό χορήγηση μεθοτρεξάτης θα πρέπει να είναι ενήμεροι σχετικά με τους κινδύνους τερατογένεσης που ενέχει. Για το λόγο αυτό, κυρίως οι γυναίκες, θα πρέπει να λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης για το διάστημα που βρίσκονται σε αγωγή με μεθοτρεξάτη, αλλά και για διάστημα τριών μηνών μετά τη διακοπή της. Ως εκ τούτου θα πρέπει να είναι προετοιμασμένες και για την πιθανότητα διακοπής κάποιας ενδεχόμενης τυχαίας εγκυμοσύνης.

3) Άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα: Η κυκλοφωσφαμίδη χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε δόσεις 200mg για τρεις εβδομάδες, ακολουθούμενες από 100mg εβδομαδιαίως από του στόματος για τρεις μήνες, έχει χρησιμοποιηθεί σε ανοιχτές μελέτες προκαλώντας μείωση της περιφερικής προσβολής και του άλγους στον αξονικό σκελετό – χωρίς όμως βελτίωση στην κίνηση της σπονδυλικής στήλης [183]. Η κλινική βελτίωση συνοδευόταν από μείωση της ΤΚΕ, αλλά δεν υπάρχουν έως τώρα μελέτες με πληθυσμούς ελέγχου.

Επιπροσθέτως, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι ίσως η αζαθειοπρίνη, μπορεί να είναι ωφέλιμη στην επίμονη ενθεσοπάθεια αλλά και σε αυτή την περίπτωση δεν υπάρχουν μελέτες με πληθυσμούς ελέγχου.

4) Παμιδρονάτη: Η κύρια χρήση των διφωσφονικών συναντάται στη θεραπεία της οστεοπόρωσης και άλλων οστικών διαταραχών όπως η νόσος Paget. Πιο πρόσφατες έρευνες όμως ότι είναι πιθανό να αναστέλουν το σχηματισμό προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη -1 (IL-1), ιντερλευκίνη -6 (IL-6) και τον παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNFα).

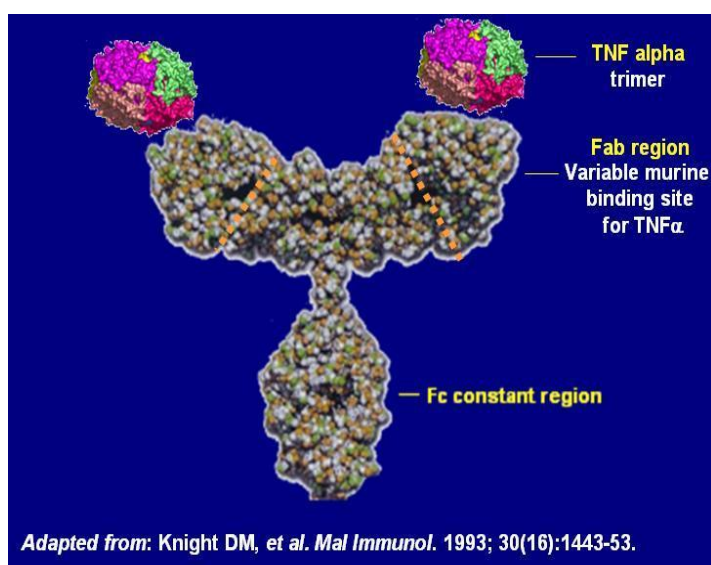
Σε μια ανοιχτή μελέτη ασθενών με ΑΣ όπου τους χορηγήθηκαν είτε 30mg μηνιαίως για τρεις μήνες και στη συνέχεια 60mg για άλλους τρεις μήνες είτε 60mg μηνιαίως – για

διάρκεια τριών μηνών – σημειώθηκε κλινική βελτίωση αλλά και μείωση των επιπέδων ΤΚΕ [184]. Η μορφή αυτή θεραπείας μπορεί επίσης να έχει ωφέλιμη επίδραση και στην οστεοπόρωση που συναντάμε ως εξωαρθρική εκδήλωση σε ασθενείς με ΑΣ.

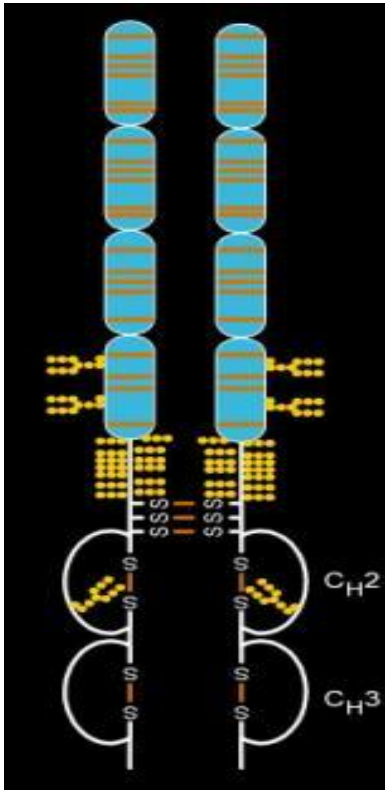
5) Κορτικοστεροειδή: Η μακρά και συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή δεν έχει να επιδείξει σημαντικό ρόλο στην θεραπεία της ΑΣ. Επιπροσθέτως, παρά την οστεοποίηση που υπάρχει στην σπονδυλική στήλη των ασθενών με ΑΣ, εμπεριέχονται σπόνδυλοι με σημαντική οστεοπόρωση. Επομένως η μακρά χρήση κορτικοστεροειδών αναμένεται να αυξήσει αυτή την οστεοπόρωση.

Η παρεντερική χορήγηση κορτικοτροπίνης αποδείχθηκε αναποτελεσματική , αλλά οι ενδοφλέβιες δόσεις μεθυλπρεδνιζολόνης είναι χωρίς αμφιβολία αποτελεσματικές στη μείωση έντονων συμπτωμάτων [185]. Οι ενδείξεις για τη χρήση της δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένες αλλά εμπειρικά θεωρείται ως μια αποτελεσματική μέθοδος για ανακούφιση από συμπτώματα βραχυπρόθεσμα. Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί το γεγονός ότι τοπικές ενέσεις κορτικοστεροειδών είναι χρήσιμες τόσο για την θεραπεία περιφερικής αρθρίτιδας όσο και για την τοπική θεραπεία ενθεσοπάθειας.

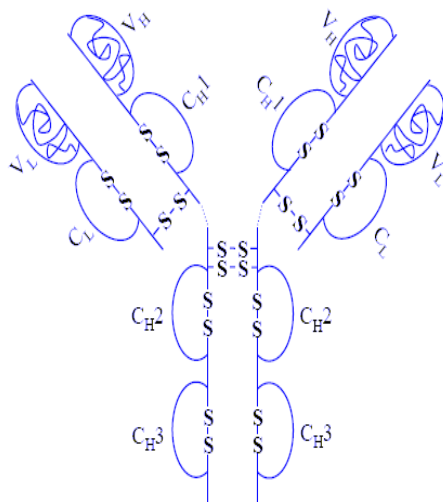
6) Αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (antiTNFα): Η παρατήρηση της παρουσίας TNFα στις φλεγμαίνουσες ιερολαγόνιες αρθρώσεις ασθενών με πρώιμη ΑΣ, οδήγησε στην έλευση των παραγόντων που έχουν ως στόχο την προφλεγμονώδη κυτταροκίνη TNFα [74, 186-188]. Έτσι οι παράγοντες infliximab, etanercept και adalimumab αποδείχθηκαν εξαιρετικά αποτελεσματικοί αρχικά για την ΡΑ και τη νόσο του Crohn και μετέπειτα για την ΑΣ.



ΕΙΚΟΝΑ 12. Η δομή του infliximab.



ΕΙΚΟΝΑ 13. Η δομή του etanercept.



ΕΙΚΟΝΑ 14. Η δομή του adalimumab

Το infliximab είναι χιμαϊρικό μονοκλωνικό antiTNFa αντίσωμα (Εικόνα 12), το etanercept αποτελεί διαλυτό TNF υποδοχέα που δεσμεύει τον TNFa και τον μπλοκάρει (Εικόνα 13), ενώ το adalimumab είναι ανθρώπινο μονοκλωνικό antiTNFa αντίσωμα (Εικόνα 14). Υπάρχουν μια σειρά μελετών που καταδεικνύουν την υψηλή αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων στην καταπολέμηση της ΑΣ [189-194]. Οι παράγοντες αυτοί φαίνεται ότι δρουν τόσο στον αξονικό σκελετό όσο και στις περιφερικές αρθρώσεις και πιθανώς να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου. Η πιθανότητα αυτή υποστηρίζεται από την βελτίωση σε απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό τόσο της ιερολαγονίτιδας όσο και της ενθεσίτιδας σε μελέτες με χορήγηση etanercept [188] και infliximab [162].

Παρόλα αυτά, η δυνατότητα για αποτελεσματική, πραγματικά τροποποιητική της νόσου, αλλά ακριβή και ίσως τοξική θεραπεία στην ΑΣ εγείρει την ερώτηση για το ποιοί θα πρέπει να θεραπεύονται με anti-TNFa βιολογικούς παράγοντες. Προγνωστικοί παράγοντες στην πρώιμη ΑΣ δεν είναι καλά καθορισμένοι [195]. Επομένως δεν είναι δυνατό να καθορίσουμε εύκολα και τους ασθενείς εκείνους που πρέπει να λάβουν άμεσα επιθετική θεραπεία. Προς το παρόν το κριτήριο που λαμβάνεται υπόψη για τη μετάβαση από απλά φάρμακα – όπως αυτά που προαναφέρθηκαν και κυρίως ΜΣΑΦ – στη χορήγηση anti-TNFa παραγόντων, είναι η αποτυχία των απλών αυτών φαρμάκων.

Συνοψίζοντας, θα πρέπει να τονιστεί το γεγονός ότι το ποια χρονική στιγμή και σε ποιους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται έναρξη της αγωγής με βιολογικούς παράγοντες παραμένει ασαφώς καθορισμένο. Είναι επομένως αναγκαίο να ξεκαθαρίσουν τα ερωτήματα αυτά μιας και, με τα μέχρι σήμερα δεδομένα, τα φάρμακα αυτά αποτελούν την πιο αποτελεσματική θεραπεία για μια νόσο που είναι σε θέση να επιφέρει καταστροφικές συνέπειες στον ασθενή σε βάθος χρόνου.

ΜΕΡΟΣ Β. ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρώτη περιγραφή της ψωριασικής αρθρίτιδας (ΨΑ) οφείλεται στον Louis Aliberti ο οποίος πρώτος το 1818 παρατήρησε τη σχέση μεταξύ ψωρίασης και αρθρίτιδας [196]. Ο Pierre Bazin μετά το 1860 περιέγραψε την “psoriasis arthritique” και το 1888 ο Charles Bourdillon επίσης ανέφερε την ψωρίαση και τις αρθροπάθειες στην πραγματεία “psoriasis et arthropathies”. Το 1937 οι Jeghers και Robinson περιέγραψαν την ΨΑ ως μια ξεχωριστή οντότητα. Παρόλα αυτά, το 1939 ο Walter Bauer διατύπωσε την άποψη ότι “δεν υπάρχει επιχειρηματολογία για να θεωρήσουμε ότι αυτοί οι ασθενείς πάσχουν από μία ξεχωριστή νοσολογική οντότητα”. Οι Vilanova και Pinol διαφώνησαν με την άποψη αυτή και περιέγραψαν την ΨΑ ως μία ξεχωριστή οντότητα το 1951 [197].

Όμως, η ΨΑ αναγνωρίστηκε κυρίως μέσα από τις μελέτες του Verna Wright. Το 1956, ο Wright εξέδωσε την θεωρία του σχετικά με την ψωρίαση και την αρθρίτιδα και επανεξέτασε το θέμα το 1959 όταν πραγματοποίησε μία συγκριτική μελέτη μεταξύ ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), ψωρίασης και αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ψωρίαση [198, 199]. Τη μελέτη αυτή ακολούθησε μία πιο λεπτομερής συγκριτική μελέτη ασθενών με ΡΑ και ΨΑ [200].

Η τελευταία αυτή μελέτη αποτέλεσε την αρχή για την αναγνώριση της ΨΑ ως ξεχωριστή οντότητα το 1964 από το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας (American College of Rheumatology). Ο John Moll συνεργάστηκε με τον Wright και μαζί σε ένα άρθρο ανασκόπησης το 1973 υπογράμμισαν το γεγονός ότι η ΨΑ είναι μία ξεχωριστή νοσολογική οντότητα μετά από αποδείξεις βασισμένες σε κλινικές, ανοσολογικές, ακτινολογικές και επιδημιολογικές μελέτες. Όλα τα ανωτέρω επιβεβαίωσαν την συσχέτιση ψωρίασης και μιας συγκεκριμένης μορφής αρθρίτιδας [201].

Έγκυρα κριτήρια ταξινόμησης έχουν αναπτυχθεί για έναν αριθμό ρευματικών νοσημάτων. Τέτοια κριτήρια είναι σημαντικά για διάφορους λόγους:

- Επιτρέπουν την σύγκριση ομογενών ομάδων μεταξύ διαφόρων κέντρων και διαφορετικών χωρών στον τομέα της επιδημιολογίας, πρόγνωσης και θεραπείας.
- Έγκυρα κριτήρια είναι σημαντικά για ουσιαστική έρευνα στον τομέα της ανοσολογίας, της γενετικής και άλλων βασικών επιστημών.

1.1 Moll και Wright κριτήρια

Τα διαγνωστικά κριτήρια των Moll και Wright [201] είναι τα πιο απλά και τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα σε μελέτες. Τα κριτήρια αυτά είναι:

I. Παρουσία φλεγμονώδους αρθρίτιδας (περιφερική αρθρίτιδα και/η ιερολαγονίτιδα ή σπονδυλίτιδα).

II. Η παρουσία ψωρίασης.

III. Η απουσία ρευματοειδούς παράγοντα.

Χρησιμοποιώντας αυτά τα διαγνωστικά κριτήρια οι Moll και Wright περιέγραψαν πέντε υποτύπους της ΨΑ:

1. Προσβολή άπω φαλαγγικών αρθρώσεων.
2. Ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα.
3. Πολυαρθρίτιδα.
4. Σπονδυλίτιδα.
5. Παραμορφωτική αρθρίτιδα (mutilans).

Ελάχιστες παραλλαγές έχουν γίνει στα κριτήρια των Moll και Wright από έναν αριθμό συγγραφέων, όπως οι Gladman [202], Oriente [203], Helliwell [204], Torre-Alonso [205], Jones [206] και Veale [207] .

1.2. Άλλα διαγνωστικά κριτήρια

Σε μια προσπάθεια να κάνει τα διαγνωστικά κριτήρια για την ΨΑ πιο ειδικά, ο Bennett πρότεινε ένα νέο σετ κριτηρίων ταξινόμησης (Πίνακας 9).

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Κριτήρια ΨΑ κατά BennettΚύρια:

1. Κλινικά προφανής ψωρίαση (δέρματος ή ονύχων)
2. Πόνος και οίδημα μαλακών ιστών και/ή περιορισμός στην κίνηση σε τουλάχιστον μία άρθρωση για διάστημα τουλάχιστον έξι εβδομάδων.

Επικουρικά:

1. Πόνος και οίδημα μαλακών ιστών και/ή περιορισμός στην κίνηση σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις.
2. Παρουσία φλεγμονώδους αρθρίτιδας σε μία άπω μεσοφαλαγγική άρθρωση.
(Εξαιρούνται τα οζίδια Bouchard 's και τα οζίδια Heberden 's)
3. Παρουσία “λουκανικοειδών” δακτύλων χεριών ή ποδών.
4. Ασύμμετρη παρουσία αρθρίτιδας σε χέρια και πόδια.
5. Απουσία υποδορίων οζιδίων.
6. Αρνητικό τεστ για ρευματοειδή παράγοντα στον ορό.
7. Φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα C_3 ή C_4 στο αρθρικό υγρό και η απουσία λοίμωξης και κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου ή πυροφωσφορικού.
8. Υπερτροφία αρθρικού υμένα σε βιοψία με διήθηση κυρίως μονοκυττάρων και απουσία κοκκιώματος ή όγκου.
9. Ανάδειξη διαβρωτικής αρθρίτιδας σε μικρές αρθρώσεις με μια σχετική έλλειψη οστεοπόρωσης σε ακτινογραφίες περιφερικού σκελετού (εξαιρείται η διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα).
10. Ανάδειξη σε ακτινογραφίες αξονικού σκελετού κάποιου από τα παρακάτω:
Ιερολαγονίτιδα, συνδεσμοφύτα, παρασπονδυλική οστεοποίηση.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ: απαιτούνται τα κύρια και έξι επικουρικά κριτήρια.

ΠΟΛΥ ΠΙΘΑΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ: απαιτούνται τα κύρια και τέσσερα επικουρικά κριτήρια.

ΠΙΘΑΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ: απαιτούνται τα κύρια και δύο επικουρικά κριτήρια

Τα κριτήρια του Bennett συνδύασαν τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΨΑ μαζί με χαρακτηριστικές ακτινολογικές αλλοιώσεις. Τα κριτήρια αυτά όμως δεν χρησιμοποιήθηκαν σε προοπτικές μελέτες λόγω της δυσκολίας στη συλλογή όλων των στοιχείων που απαιτούνταν. Ένας αριθμός άλλων κριτηρίων ταξινόμησης έχουν προταθεί κατά καιρούς, αλλά κανένα δεν έχει χρησιμοποιηθεί στην ταξινόμηση της νόσου. Τα κριτήρια Vasey και Espinoza (πίνακας 10) απλοποίησαν αυτά του Bennett αναγνωρίζοντας ότι υπάρχουν δύο

κυρίαρχα συμπτώματα στην ΨΑ. Επομένως μόνο δύο κριτήρια χρειάζονται κατά τους συγγραφείς: η ψωρίαση και η παρουσία, είτε περιφερικής αρθρικής προσβολής είτε προσβολής αξονικού σκελετού. Τα κριτήρια ESSG αναγνώρισαν για πρώτη φορά ότι η ΨΑ μπορεί να συμβεί ακόμα και χωρίς την παρουσία ψωρίασης (Πίνακας 11).

ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Κριτήρια ΨΑ κατά Vasey και Espinoza

Διάγνωση: Κριτήριο 1 συν οποιοδήποτε από τα κριτήρια 2 ή 3

Κριτήριο 1: Παρουσία ψωρίασης δέρματος ή ονύχων.

Κριτήριο 2: Περιφερική προσβολή.

I. Πόνος και οίδημα μαλακών ιστών με ή χωρίς περιορισμό στην κίνηση της άπω μεσοφαλαγγικής άρθρωσης για διάστημα άνω των τεσσάρων εβδομάδων.

II. Πόνος και οίδημα μαλακών ιστών με ή χωρίς περιορισμό στην κίνηση περιφερικών αρθρώσεων με ασύμμετρη προσβολή αυτών για διάστημα άνω των τεσσάρων εβδομάδων. (Περιλαμβάνεται η παρουσία λουκανικοειδούς δακτύλου.)

III. Συμμετρική περιφερική αρθρίτιδα για διάστημα άνω των τεσσάρων εβδομάδων με απουσία ρευματοειδούς παράγοντα ή υποδόριων οζιδίων.

IV. Αλλοιώσεις δίκην “μολυβιού σε κύπελλο”, περιοστίτιδα και αγκύλωση οστών.

Κριτήριο 3: Αξονική προσβολή

I. Πόνος αξονικού σκελετού και δυσκαμψία με περιορισμό στην κίνηση για διάστημα άνω των τεσσάρων εβδομάδων.

II. Συμμετρική ιερολαγονίτιδα βαθμού 2 σύμφωνα με τα κριτήρια της Νέας Υόρκης.

III. Ασύμμετρη ιερολαγονίτιδα βαθμού 3 ή 4.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Τροποποιημένα κριτήρια κατά την Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης
Σπονδυλοαρθροπαθειών**

Φλεγμονώδης οσφυαλγία

Ή

Υμενίτιδα (είτε ασύμμετρη είτε κυρίως στα κάτω άκρα)

και

Ένα ή περισσότερα εκ των κάτωθι:

1. εναλασσόμενο άλγος γλουτών,
2. ιερολαγονίτιδα,
3. ενθεσίτιδα,
4. οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης, ιδιοπαθούς
φλεγμονώδους νόσου του εντέρου,
5. ψωρίαση,
6. ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου,
7. ουρηθρίτιδα ή τραχηλίτιδα ή οξεία διάρροια
τον τελευταίο μήνα πριν την εμφάνιση της αρθρίτιδας

Πιο πρόσφατα οι McGonagle και συνεργάτες [208] πρότειναν έναν ορισμό της ΨΑ βασισμένο στην ενθεσοπάθεια (Πίνακας 12). Υπάρχει όμως ένα σημαντικό πρόβλημα χρησιμοποιώντας τα κριτήρια αυτά αφού απαιτούν τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας. Κάτι τέτοιο όμως δεν είναι πρακτικό για επιδημιολογικές μελέτες. Επιπλέον, η χρήση μαγνητικής τομογραφίας σε καλά εγκατεστημένη νόσο απεικονίζει τόσο αλλοιώσεις ενθεσοπάθειας όσο και υμενίτιδας δημιουργώντας σημαντικό σφάλμα στην ταξινόμηση. Κατά τον ίδιο τον συγγραφέα, σε εγκατεστημένη νόσο η εμφάνιση ενθεσοπάθειας ακόμη και σε απλό ακτινογραφικό έλεγχο, μπορεί να είναι πιο χρήσιμη από ότι η χρήση μαγνητικής τομογραφίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 12. Τροποποιημένα κριτήρια για την ΨΑ κατά McGonagle

Ψωρίαση ή οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης

Συν οποιοδήποτε από τα κάτωθι:

- Φλεγμονώδης ενθεσίτιδα
- Ακτινογραφικά διαπιστωμένη ενθεσίτιδα
- Προσβολή άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων
- Ιερολαγονίτιδα / Αξονική φλεγμονώδης προσβολή
- Μη κοινές αρθροπάθειες (Σπονδυλοδισκίτιδα, παραμορφωτική (mutilans) αρθρίτιδα, ονυχο-παχυδερμο-περιοστίτιδα)
- Δακτυλίτιδα
- Μονοαρθρίτιδα
- Ολιγοαρθρίτιδα (τέσσερις ή λιγότερες οίδηματώδεις αρθρώσεις)

Τα μόνα διαγνωστικά κριτήρια που στοχεύουν συγκεκριμένα στη διάγνωση της ΨΑ είναι αυτά που διατύπωσε ο Fournie και οι συνεργάτες του [209] (Πίνακας 13). Πρέπει όμως να δοκιμαστούν σε μεγαλύτερο αριθμό πληθυσμού. Είναι όμως άξιο σχολιασμού ότι τα κριτήρια αυτά επιτρέπουν την διάγνωση της ΨΑ ακόμη και σε περιπτώσεις απουσίας ψωρίασης ή αρθρίτιδας (μιας και ένας ασθενής με HLA – B_{16/17}, ρευματοειδή παράγοντα αρνητικό και ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης φτάνει τους 13 βαθμούς).

ΠΙΝΑΚΑΣ 13. Κριτήρια ΨΑ κατά Fournie

Διάγνωση Ψωριασικής Αρθρίτιδας = 11 βαθμοί

Κριτήρια:

- I. Ψωρίαση που προηγείται ή εμφανίζεται ταυτόχρονα με την έναρξη συμπτωμάτων.
- II. Οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης (αν το κριτήριο I είναι αρνητικό) ή ψωρίαση που έπεται της έναρξης των συμπτωμάτων.
- III. Αρθρίτιδα μιας άπω φαλαγγικής άρθρωσης.
- IV. Ασύμμετρη μονοαρθρίτιδα ή ολιγοαρθρίτιδα.
- V. Ισχιαλγία, ταρσαλγία ή διάχυτο φλεγμονώδες άλγος στις ενθέσεις.

Ακτινογραφικά κριτήρια:

- Διάβρωση άπω φαλαγγικών αρθρώσεων.
- Οστεόλυση
- Αγκύλωση
- Περιαρθρική περιοστίτιδα
- Θετικό ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντίγονο (Human Leucocyte antigen) B₁₆ ή B₁₇
- Αρνητικός ρευματοειδής παράγοντας

Σε μια πρόσφατη μελέτη 499 ασθενών στο Μιλάνο και το Μπράντφορντ τα προαναφερθέντα σετ κριτηρίων βαθμολογήθηκαν σε σχέση με την ευαισθησία και την ειδικότητά τους [210]. Σύμφωνα με την μελέτη αυτή υψηλή ευαισθησία είχαν τα κριτήρια των Vasey και Espinoza, McGonagle και Gladman ενώ τα υπόλοιπα είχαν μικρότερη ευαισθησία. Η ειδικότητα των κριτηρίων ήταν υψηλή και στατιστικά παρόμοια. Ως κατακλείδα, οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι τα κριτήρια του Fournie ήταν τα πιο δύσκολα στη χρήση ενώ εκείνα των Vasey και Espinoza και εκείνα των Moll και Wright ήταν τα πιο εύκολα στη χρήση (98% των ασθενών ήταν δυνατό να ταξινομηθούν).

Η ομάδα μελέτης CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis) είναι μία διεθνής ομάδα 31 ερευνητών όλοι εκ των οποίων έχουν εμπειρία στην έρευνα της ΨΑ. Η ομάδα αυτή μετά από διεξοδική μελέτη 588 ασθενών (με επιβεβαιωμένη ΨΑ) και 536 ασθενών που ανήκαν στην ομάδα ελέγχου (με άλλη μορφή φλεγμονώδους αρθρίτιδας) κατέληξαν στο σετ κριτηρίων Caspar (Πίνακας 14). Τα κριτήρια αυτά έχουν ευαισθησία 98,7% και ειδικότητα που αγγίζει το 91,4% για τη διάγνωση της ΨΑ. Έχουν δοκιμαστεί σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών και χρησιμοποιούνται ως κριτήρια εισαγωγής για διάφορες σύγχρονες μελέτες της ΨΑ [211, 212].

Πίνακας 14. Κριτήρια Caspar

Για την εκπλήρωση των κριτηρίων Caspar ένας ασθενής θα πρέπει να έχει φλεγμονώδη αρθρική νόσο (αρθρώσεις, σπονδυλική στήλη και ενθέσεις) με ≥ 3 βαθμούς από τις κάτωθι 5 κατηγορίες:

1. Απόδειξη υπάρχουσας ψωρίασης, προσωπικό ιστορικό ψωρίασης ή οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης.

2. Αλλοιώσεις ονύχων: τυπική ψωριασική ονυχοδυστροφία (που περιλαμβάνει ονυχόλυση, pitting και υπερκεράτωση).

3. Αρνητικό τεστ για ρευματοειδή παράγοντα.

4. Δακτυλίτιδα: α) υπάρχον οίδημα ενός ολόκληρου δακτύλου

και/ή

β) ιστορικό δακτυλίτιδας καταγεγραμένο από έμπειρο επαγγελματία υγείας.

5. Ακτινολογική απόδειξη περιαρθρικού οστικού νεο-σχηματισμού (εμφανίζεται ως ανώμαλη οστεοποίηση κοντά στις αρθρώσεις- εξαιρούνται τα οστεόφυτα- σε απλές ακτινογραφίες χειρός και ποδός)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Οι Moll και Wright [201] εδραίωσαν τον προσδιορισμό της ΨΑ ως μια “φλεγμονώδη αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ψωρίαση που συνήθως είναι αρνητική για ρευματοειδή παράγοντα”. Επίσης πρότειναν διαφορετικούς υποτύπους: μονοαρθρίτιδα και ολιγοαρθρίτιδα, πολυαρθρίτιδα, αρθρίτιδα των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων με αλλοιώσεις ονύχων, παραμορφωτική αρθρίτιδα (mutilans) και σπονδυλίτιδα. Όμως, η διάκριση μεταξύ αυτών των υποτύπων γίνεται λιγότερο ξεκάθαρη με το πέρασμα του χρόνου και δεν υπάρχουν διεθνώς συμφωνημένα κριτήρια για τη διάγνωση της ψωριασικής αρθρίτιδας [213-215].

Η ψωρίαση είναι μία κοινή δερματική νόσος μεταξύ των λευκών ατόμων (1%-3% επιπολασμός) και είναι πιο συχνή (5-10%) στις βόρειες περιοχές της Νορβηγίας και της Ρωσίας. Η νόσος είναι λιγότερο συχνή σε άτομα άλλων εθνοτήτων όπως στους Αφροαμερικανούς (0-3%) [215]. Περισσότεροι από το 10% των ασθενών με ψωρίαση έχουν σχετιζόμενη ελεγχόμενη αρθρίτιδα. Συνήθως η αρθρίτιδα ξεκινά στις ηλικίες μεταξύ των 30 και 50 ετών αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστεί και κατά την παιδική ηλικία.

Διάφορες μελέτες έχουν αναφερθεί σχετικά με τον επιπολασμό της ΨΑ σε ασθενείς με ψωρίαση με αποτελέσματα που ποικίλουν από 6,2% και 34,4% [203, 216-222]. Στις Η.Π.Α., ο Εθνικός Οργανισμός Ψωρίασης αναφέρει ότι περίπου 23% των ασθενών με ψωρίαση έχουν ΨΑ. Παρόλα αυτά η γενική άποψη είναι ότι ο επιπολασμός κυμαίνεται μεταξύ 7-10% [223-225].

Ο επιπολασμός της ΨΑ σε ασθενείς με ψωρίαση, όπως προαναφέρθηκε, ποικίλει σημαντικά στις μελέτες διαφόρων χωρών. Στη μελέτη του Gisoni [226], ο επιπολασμός της ΨΑ μεταξύ των 936 ασθενών με ψωρίαση που πήραν μέρος στην μελέτη ήταν 7,7%. Ο αντίστοιχος επιπολασμός στη μελέτη του Schech ήταν 6,2% και σε εκείνη των Barisic-Drusko φάνηκε ότι 7,2% των ασθενών με ψωρίαση είχαν ΨΑ [217, 219]. Οι Zanolli και συνεργάτες αναφέρουν στη μελέτη τους ότι ο επιπολασμός της ΨΑ στον πληθυσμό 495 ασθενών με ψωρίαση ήταν 17%, ενώ άνω του 53% των ασθενών αυτών είχαν ιστορικό αρθραλγίας [220]. Οι Biondi-Oriente ανέφεραν ότι 23,3% εκ των 646 ασθενών με ψωρίαση εμφάνισαν ΨΑ [203]. Ο Stern ανέφερε ότι σχεδόν 40% των 1.285 ασθενών με ψωρίαση υπέφεραν από αρθραλγίες, ενώ 20% είχαν διαγνωστεί με ΨΑ. Επιπλέον από τη

μελέτη αυτή φάνηκε ότι ασθενείς με ΨΑ είχαν πιο εκτεταμένη δερματική προσβολή και πιο συχνά είχαν οικογενειακό ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας [221]. Ο Salvarani, συνέκρινε την ευαισθησία και ειδικότητα των υπαρχόντων κριτηρίων (δηλαδή Moll και Wright, ESSG και Amor) [227], σε έναν πληθυσμό 205 ασθενών με ψωρίαση από την Ιταλία. Τα Moll και Wright κριτήρια ταυτοποίησαν 22% περιπτώσεις με ΨΑ, τα ESSG κριτήρια 24%, τα Amor κριτήρια 24% και συνολικά τα τρία κριτήρια ταυτοποίησαν ότι 31% των ασθενών με ψωρίαση είχε και ΨΑ [218]. Αυτές οι αισθητές διαφορές στις εκτιμήσεις του επιπολασμού με ΨΑ, μπορεί να οφείλονται εν μέρει στις διαφορετικές μεθόδους έρευνας (δηλ. διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια, χρήση ερωτηματολογίου έναντι φυσικής εξέτασης, δερματολογικοί έναντι ρευματολογικοί πληθυσμοί ασθενών).

Όσον αφορά την επίπτωση της ΨΑ, υπάρχουν λίγες μόνο μελέτες [217, 228-231]. Σημαντικό εύρημα από τη μελέτη ανασκόπησης της Wilson [232] είναι η αύξηση της επίπτωσης της νόσου με το πέρασμα του χρόνου. Οι αιτίες αύξησης της επίπτωσης δεν είναι ξεκάθαρες. Μπορεί να οφείλονται στην μεγαλύτερη γνώση των ιατρών σχετικά με την ΨΑ, στη μεταβλητή φύση της νόσου ή στους άγνωστους περιβαλλοντικούς ή γενετικούς παράγοντες κινδύνου [233-236]. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονίσουμε και το γεγονός ότι η επίπτωση της ψωρίασης επίσης έχει αυξηθεί στο γενικό πληθυσμό, επομένως η αύξηση στην επίπτωση της ΨΑ πιθανό να αντικατοπτρίζει αυτή την αύξηση στην ψωρίαση.

Σε αντίθεση με την επικρατούσα άποψη ότι η ΨΑ προσβάλλει ισότιμα τα δύο φύλα, είναι η μελέτη της Wilson [232], κατά την οποία η επίπτωση της ΨΑ στις γυναίκες είναι μικρότερη από ότι η επίπτωση στους άνδρες έως την ηλικία των 60 ετών [231, 237]. Ένα παρόμοιο πρότυπο παρατηρήθηκε στην επίπτωση της ψωρίασης στην κομητεία Olmsted αλλά και σε μια πρόσφατη βάση δεδομένων από το Ηνωμένο Βασίλειο [238]. Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν μια πιθανή ορμονολογική επίδραση στην έναρξη της ΨΑ. Επιπλέον, η εγκυμοσύνη συσχετίζεται με μια μειωμένη πιθανότητα ΨΑ [235]. Επιπροσθέτως η ΨΑ βελτιώνεται κατά την εγκυμοσύνη, αλλά εξάρσεις της νόσου είναι συνήθεις κατά την περίοδο της λοχείας όταν τα επίπεδα των οιστρογόνων βρίσκονται σε διαρκή αλλαγή [239-242].

Επίσης, οι ασθενείς που είναι υπό αγωγή με οιστρογόνα είναι λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν ΨΑ [233]. Αν και οι αναφορές είναι περιορισμένες στην ΨΑ, έρευνες στην ΡΑ και στο ΣΕΛ έχουν δείξει ότι αλλαγές στα επίπεδα κορτιζόλης, οιστρογόνων, προγεστερόνης και γλυκοκορτικοειδών καθώς και αλλαγές στην ισορροπία

ανδρογόνων/οιστρογόνων συντελούν στην μείωση της Th_1 απόκρισης και στη μετακίνηση προς ένα Th_2 προφίλ κυτταροκινών [243].

Περαιτέρω μελέτες όμως χρειάζονται για να ξεκαθαριστεί ο πολύπλοκος ρόλος των ορμονών που έχουν στην παθογένεση της ΨΑ σε άνδρες και γυναίκες. Όσον αφορά τον τρόπο προσβολής της νόσου υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες. Έτσι, σε κάποιες φαίνεται ξεκάθαρα η ολιγοαρθρική προσβολή της νόσου σε συνδυασμό με ενθεσοπάθεια [232, 244, 245], ενώ σε άλλες μελέτες έχει αναδειχθεί η πολυαρθρική προσβολή της νόσου [222, 246, 247]. Οι Gladman και συνεργάτες, θεωρούν ότι η ΨΑ ξεκινά ως ολιγοαρθρική νόσος και μπορεί να εξελίσσεται σε ένα πολυαρθρικό φαινότυπο [237].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

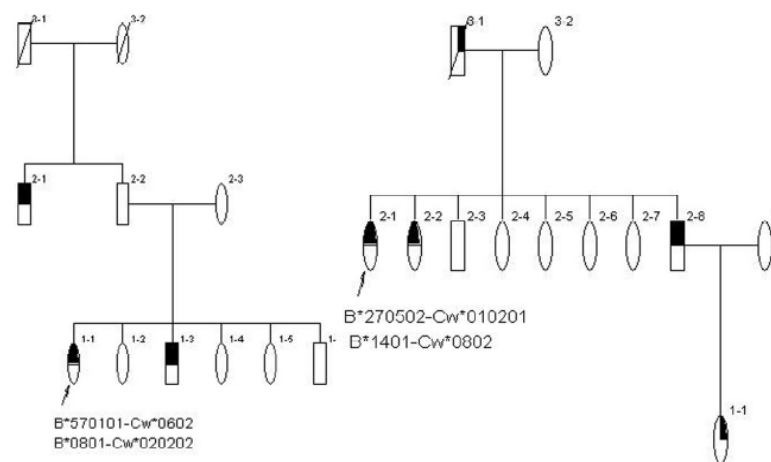
ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Η ΨΑ είναι ένα αυτοάνοσο νόσημα για το οποίο υπάρχουν ολοένα αυξανόμενες αποδείξεις ότι τα CD8⁺ Τ κύτταρα διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο.

3.1 Γενετική προδιάθεση

Συγκρινόμενη με τις περισσότερες από τις άλλες ρευματικές παθήσεις, η κληρονομικότητα παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ΨΑ. Περίπου 15% των άμεσων συγγενών ενός ασθενούς με ΨΑ, επίσης θα αναπτύξει ΨΑ ενώ σε ένα ποσοστό της τάξης του 30-45% θα δημιουργηθεί ψωρίαση. Επιπροσθέτως, η ύπαρξη είτε ψωρίασης είτε ΨΑ σε ένα συγγενικό μέλος ενός πιθανού ασθενούς με ΨΑ παρέχει περαιτέρω απόδειξη που στηρίζει τη διάγνωση.

Η ταυτοποίηση των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για αυτή την υψηλή γενετική συσχέτιση είναι σε συνεχή έρευνα έως σήμερα, αλλά μεταξύ των ταυτοποιηθέντων γονιδίων τα HLA γονίδια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) είναι πρωταρχικής σημασίας στην ανάπτυξη ΨΑ. Το μοντέλο κληρονομικότητας της ΨΑ (και της ψωρίασης) είναι εκείνο μιας πολύπλοκης γενικά νόσου (**Εικόνα 15**). Σε αντίθεση με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπου η προδιάθεση συσχετίζεται με HLA-DR ή άλλης τάξεως II MHC γονίδια, στην ΨΑ είναι τα γονίδια της τάξεως I που εμπλέκονται, των ομάδων HLA-B και HLA-C. Αυτά περιλαμβάνουν τα αλληλία της ομάδας HLA-C, Cw*0602 (που αποτελεί έναν πρωτεύοντα παράγοντα στην ψωρίαση) και αλληλία της ομάδας HLA-B, B*27 και B*39 και πιθανόν και κάποια πρόσθετα αλληλία.



Inheritance of psoriatic arthritis. Two families are shown in which psoriatic arthritis (half-filled shapes) appears to exhibit a different pattern of inheritance. In the first it appears that the disease is inherited as a simple dominant, although the absence of disease in the parents is not consistent with this. In the second, there is an interplay between the psoriasis phenotype (quarter-filled shapes) in the parent and child in the third generation, and the instances of psoriatic arthritis in the second.

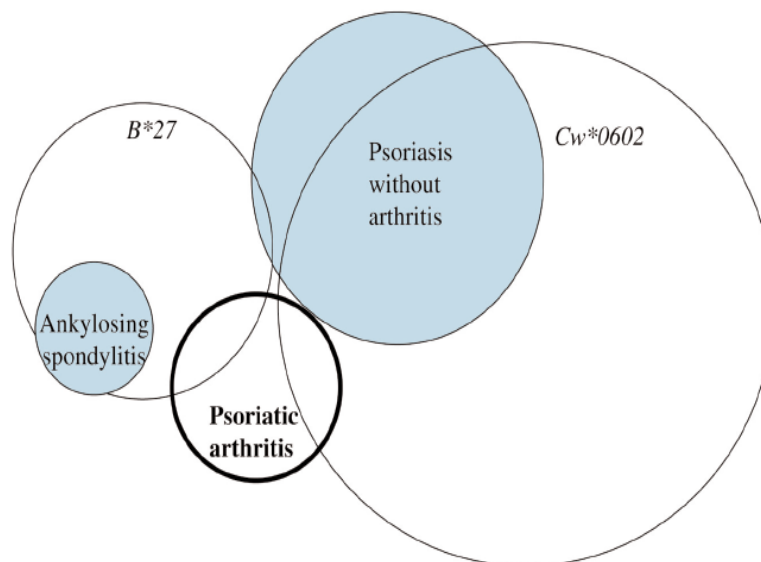
Εικόνα 15. Παράδειγμα μοντέλου κληρονομικότητας της ψωριασικής αρθρίτιδας.

Ο Ho και οι συνεργάτες του [248] σε μια προσεκτική ανοσογενετική μελέτη, έδωσαν έμφαση στο γεγονός ότι τα HLA-DRB1*04 που κωδικοποιούν τον κοινό επίτοπο και συσχετίζονται ισχυρά με την προδιάθεση στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, δεν είχαν καμία συσχέτιση με την ΨΑ. Επιπροσθέτως, έδειξαν ότι τα HLA-Cw*06 και HLA-DRB1*07 συσχετίζονταν με ασθενείς με ΨΑ που είχαν ψωρίαση τύπου I (έναρξη νόσου πριν τα 40 έτη ηλικίας). Αυτή η αναφορά έδειξε ότι ασθενείς με ΨΑ που είχαν τύπου I ψωρίαση είχαν γενετικό υπόστρωμα διαφορετικό από εκείνους με ψωρίαση τύπου II (έναρξη νόσου μετά τα 40 έτη ηλικίας) αλλά και από εκείνους με ΨΑ.

Άλλες ενδεδειγμένες μελέτες καταδεικνύουν ότι τα διάφορα MHC αλληλία δρουν ανεξάρτητα ως προς τον τελικό φαινότυπο της ΨΑ. Αυτό δείχνει ότι θα μπορούσαν να υπάρχουν δύο γενετικά “μονοπάτια” για την ΨΑ. Το ένα μέσω της λειτουργίας των HLA-B αλληλίων B*27 και B*39 και το άλλο μέσω της λειτουργίας των απλοτύπων που περιέχουν τα HLA-C αλληλία Cw*0602.

Ολοένα και πληθαίνουν οι αποδείξεις ότι αυτοί οι δύο τύποι ΨΑ που μοιράζονται τους φαινοτύπους της ψωρίασης είναι διαφορετικοί. Φαίνεται ότι τα Cw*0602 αλληλία δημιουργούν έναν φαινότυπο με μια πιο σοβαρή δερματική προσβολή και, κατά μέσο όρο, ένα πιο μεγάλο διάστημα (≥ 10 έτη) μεταξύ της εμφάνισης της ψωρίασης και της ανάπτυξης μυοσκελετικών συμπτωμάτων της ΨΑ. Σε εκείνους με B*27 ή B*39, η εμφάνιση μυοσκελετικής συμπτωματολογίας εμφανίζεται πιο άμεσα με την δερματική προσβολή και

η ΨΑ είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί από ότι στην περίπτωση ύπαρξης Cw*0602. Η πολύπλοκη σχέση μεταξύ των δύο γενετικών “μονοπατιών” όσο αναφορά την ανάπτυξη ΨΑ φαίνεται στην Εικόνα 16.



Representation of the complex relationship between HLA susceptibility and psoriatic arthritis. The areas on the diagram are not exactly drawn to scale. The right side of the diagram depicts the presence of the Cw*0602 allele in healthy people, its strong association with cutaneous psoriasis susceptibility, and the fact that approximately 40% of those with psoriasis lack Cw*0602. The left side depicts the almost complete association of B*27 with ankylosing spondylitis. Psoriatic arthritis, which includes psoriasis plus the musculoskeletal phenotype, is shown as the thick rimmed circle. Both Cw*0602 and B*27 alleles contribute independently to psoriatic arthritis susceptibility. HLA, human leukocyte antigen.

Εικόνα 16. Σχηματική απεικόνιση της πολύπλοκης σχέσης μεταξύ των HLA επιτόπων και της ψωριασικής αρθρίτιδας.

3.2 Ανοσοπαθogenεία

Η παρουσία γονιδίων προδιάθεσης σε ένα άτομο ορίζει το πρώτο προκλινικό στάδιο της ανάπτυξης ΨΑ. Τα Τ-κύτταρα που αναπτύσσονται σε ένα άτομο παραμένουν “σιωπηλά” έως την πυροδότησή τους. Μόλις πυροδοτηθούν, ο ανοσιακός μηχανισμός συντελεί στην ανάπτυξη δύο κύριων χαρακτηριστικών της ΨΑ: τη φλεγμονώδη διήθηση Τ-κυττάρων και παρελκόμενων κυττάρων στις ενθέσεις και τους υμένες και την απάντηση των υμένων και των ενθέσεων στα προϊόντα και τις συνέπειες της φλεγμονώδους διήθησης.

Μια βαθύτερη κατανόηση των ανοσολογικών παθογενετικών γεγονότων που αποτελούν την βάση της ΨΑ, προήλθαν από μια αναπάντεχη πηγή. Κατά τα αρχικά

στάδια της πανδημίας HIV η de novo εμφάνιση της ΨΑ και της αντιδραστικής αρθρίτιδας σε εκείνους που είχαν προχωρημένη απώλεια CD_4^+ T-κυττάρων ήταν ένα πείραμα της φύσης που διέκρινε αυτές τις δύο μορφές σπονδυλοαρθρίτιδας από τις περισσότερες εκ των υπολοίπων ρευματικών παθήσεων, όπως η ΡΑ και το ΣΕΛ. Αυτή η συχνότητα έστρεψε το ενδιαφέρον στην πιθανότητα ότι η παθογένεση της ΨΑ διέφερε ουσιαστικά από εκείνη της ΡΑ και του ΣΕΛ. Επιπροσθέτως, έδωσε έμφαση στο γεγονός ότι στην παθογένεση της ΨΑ, πρέπει να λαμβάνουμε υπόψιν το ρόλο των CD_8^+ T-κυττάρων που ενεργοποιούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα, αλλά και τον ρόλο του αυξημένου επιπέδου των κυτταροκινών και την πυροδότηση από εμμένοντα μικρόβια.

3.3 Ο ρόλος των μορίων MHC τάξεως I στην ΨΑ

Η λειτουργία των μορίων MHC είναι να συνδέουν και να παρουσιάζουν μικρά διαλυτά πεπτιδία στα T-κύτταρα. Ο υποδοχέας T-κυττάρων (TCR) “επιθεωρεί” το σύμπλεγμα πεπτιδίου και MHC και αν είναι ικανοποιητικό, αυτό συντελεί στην πυροδότηση του TCR. Οι βιολογικοί ρόλοι των μορίων της τάξης I, όπως είναι κωδικοποιημένοι από τα HLA-B και HLA-C αλληλίες που εμπλέκονται στην προδιάθεση προς ΨΑ, διαφέρουν σημαντικά από τον ρόλο των μορίων τάξης II. Τα μόρια της τάξεως I συμμετέχουν στην ανοσοεπαγρύπνιση για ενδοκυττάρια λοίμωξη, συνήθως από έναν ιό, με το να παρουσιάζουν πεπτιδία που προέρχονται από κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες στους TCR των CD_8^+ T-κυττάρων. Συνήθως, η παρουσία προσβεβλημένου από έναν ιό κυττάρου καταλήγει στη θανάτωσή του από το CD_8^+ κύτταρο.

Μια εξήγηση για την συσχέτιση μεταξύ των HLA αλληλίων B^*27 , B^*39 και Cw^*0602 με την προδιάθεση για ΨΑ είναι ότι τα μόρια που κωδικοποιούνται από αυτά τα αλληλίες αναγνωρίζουν αυτο-πεπτιδία που προέρχονται από πρωτεΐνες οι οποίες βρίσκονται στις περιοχές ενθέσεων και υμένων. Κλώνοι T-κυττάρων ειδικοί για αυτά τα αυτο-πεπτιδία θα ήταν ανάρμοστα ενεργοποιημένοι, πιθανώς από δενδριτικά κύτταρα και η ενεργοποιημένη αυτή κατάσταση θα διαιωνίζονταν από τη διαρκή παροχή αυτο-πεπτιδίων. Αυτή είναι μια κλασική εξήγηση ενός αυτοάνοσου νοσήματος συνεπεία κλώνων.

Μια άλλη εξήγηση που θα μπορούσε να είναι σχετική με την ανοσοπαθογένεια της νόσου σε περίπου 15% των ασθενών με ΨΑ που έχουν HLA- B^*27 είναι η ίδια η φύση του μορίου HLA- B^*27 όπως αρχικά είχε προταθεί για την ανάπτυξη ενός αρthro-δερματικού συνδρόμου σε ποντίκια διαγονιδιακά για πολλαπλά αντίγραφα του HLA- B^*27 [63]. Όμως,

η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με ΨΑ δεν έχουν HLA-B*27 και η ανάπτυξη ΨΑ σε συνδυασμό με άλλα HLA αλληλία δεν λαμβάνεται υπόψη από αυτό το μηχανισμό.

Η ερώτηση για το εάν η νόσος έχει τα χαρακτηριστικά μιας Τ-κυτταρικής απάντησης (προκληθείσας από πεπτιδία) έχει αναφερθεί σε διάφορες λεπτομερείς μελέτες για την φύση του πληθυσμού των Τ-κυττάρων που ανευρίσκονται στο φλεγμονώδες αρθρικό υγρό και στον υμένα. Λεμφοκυτταρικοί υποπληθυσμοί μπορούν εύκολα να απομονωθούν από το αρθρικό υγρό με τεχνικές φθορισμού ενεργοποιημένου κυττάρου. Απομονώνοντας το RNA από τους λεμφοκυτταρικούς υποπληθυσμούς και καθορίζοντας την ακολουθία των υποδοχέων των Τ-κυττάρων, η σύνθεση του ρεπερτορίου των Τ-κυττάρων μπορεί επομένως να προσδιοριστεί.

Ο σκοπός των μελετών αυτών ήταν να ερμηνεύσουν την έκταση κατά την οποία η διήθηση του υμένα αποτελείται από έναν ή λίγους κυρίαρχους κλώνους ή αντιθέτως από ένα μεγάλο αριθμό Τ-κυττάρων που δεν είναι κλώνοι. Τα αποτελέσματα αυτών των αναλύσεων των χαρακτηριστικών των Τ-κυττάρων που διηθούν το αρθρικό υγρό και τους ιστούς, αποκάλυψαν δύο χαρακτηριστικά [249, 250].

Το πρώτο, είναι η παρουσία διευρυμένων κλώνων CD_8^+ Τ-κυττάρων αφήνοντας να διαφανεί η προσαρμοστική ανοσιακή απάντηση στη νόσο. Όμως, αυτοί οι ανεπτυγμένοι κλώνοι δεν είχαν προφανή κοινά δομικά μοτίβα που θα μπορούσαν να καταδείξουν την παρουσία ενός αντιγονικού δρόμου από ένα ή λίγα πεπτιδικά αυτοαντιγόνα. Το τελευταίο υπονοεί ότι υπάρχουν κάποια συγκεκριμένα γεγονότα που πυροδοτούν την ανοσιακή απάντηση των κλώνων αλλά αυτή η πυροδότηση είναι πιο ευρεία από ότι συνήθως περιμένουμε σε μελέτες Τ-κυτταρικών απαντήσεων [251, 252]. Το εύρημα των διαφορετικών κλώνων Τ-κυττάρων σε διαφορετικές αρθρώσεις και σε διαφορετικές χρονικές στιγμές δεν είναι συμβατό με την υπόθεση ενός μόνο κλώνου-οδηγού, αλλά δείχνει ότι μια πιο δαιδαλώδης ερμηνεία είναι πιθανή για την μεγάλη ανάπτυξη λίγων κλώνων. Το δεύτερο χαρακτηριστικό είναι η επιπρόσθετη παρουσία πολυκλωνικών Τ-κυττάρων, πιθανώς αντικατοπτρίζοντας την έλξη των Τ-κυττάρων από χυμοκίνες. Μόνο αυτός ο τελευταίος πολυκλωνικός πληθυσμός μειώνεται σημαντικά μετά από θεραπεία με μεθοτρεξάτη [250].

3.4 Δραστηριοποίηση CD_8^+ T-κυττάρων μετά από στρεσογόνο ερεθισμό

Τι θα μπορούσε να ερμηνεύσει αυτή τη δραστηριοποίηση; Οι ιοί χρησιμοποιούν ποικίλες στρατηγικές για να αποφύγουν την αναγνώρισή τους από το σύμπλεγμα MHC τάξης I με κυρίαρχη εξ αυτών την αναστολή της έκφρασης του συμπλέγματος, που συντελεί στην μείωση της επιφάνειας του MHC τάξης I στην επιφάνεια του προσβεβλημένου κυττάρου.

Για να ανταπεξέλθουν σε αυτή την πανάρχαια στρατηγική του ιού, ανώτεροι οργανισμοί έχουν απαντήσει με την ανάπτυξη μιας ομάδας λεμφοκυττάρων, των “φυσικών εκτελεστών” (natural killers, NK) που είναι ειδικοί στην αναγνώριση της απουσίας φυσιολογικής ποσότητας MHC τάξης I. Υπάρχουν ποικίλα είδη NK υποδοχέων που βρίσκονται πάνω στα NK κύτταρα και στα T-κύτταρα μνήμης CD_8^+ (που είναι ειδικά για την αναγνώριση αυτή). Οι NK υποδοχείς και τα T-κύτταρα μνήμης CD_8^+ απαντούν στα μόρια που δημιουργούνται από φλεγμονώδη “συνθήματα” ή κυτταρικό stress. Τα μόρια αυτά αντικαθιστούν τα (επίσης δημιουργηθέντα μετά από διέγερση) μόρια CD_8^+ που εκφράζονται στα naïve T-κύτταρα.

Υποθέτουμε ότι η υπερφόρτωση με διεγερτικά ερεθίσματα και η πυροδότηση των CD_8^+ T-κυττάρων μέσω σύνδεσης με τους υποδοχείς NK είναι υπεύθυνη για τη δραστηριοποίηση αυτών των T-κλώνων. Η πυροδότηση των NK κυττάρων από υποδοχείς -“εκτελεστές” (μια υποομάδα υποδοχέων NK) έχει προταθεί ως ένα χαρακτηριστικό της ΨΑ [252]. Ομοίως, η πυροδότηση των κυττάρων μνήμης που παράγονται ως απάντηση σε παθογόνα από τους Toll-like υποδοχείς, προκαλεί την ενεργοποίησή τους. Μέσω αυτού του συνδυασμού από εγγενή άνοσα ερεθίσματα, ένας κυτταρικός T-κλώνος με σχετικά χαμηλή συγγένεια για έναν στόχο μπορεί να οδηγηθεί στο να απαντήσει σε αυτοπεπτίδια.

Επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν τον πιθανό ρόλο της λοίμωξης και του τραύματος την περίοδο πριν την ανάπτυξη ΨΑ σε ασθενείς με ψωρίαση. Σε μία εξ αυτών, μεταξύ 98 ασθενών με ΨΑ και 163 ατόμων που απάρτισαν την ομάδα ελέγχου, η περιβαλλοντική έκθεση σε έναν αριθμό παραγόντων συσχετίστηκε με την έναρξη αρθρίτιδας σε ασθενείς με ψωρίαση (όπως το εμβόλιο ερυθράς και τραυματισμός σημαντικός που να απαιτεί ιατρική βοήθεια) [233].

2.5 Αρθρικός Υμένας

Το κλινικό κριτήριο των ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων που αντικατοπτρίζουν υποκείμενη υμενίτιδα δεν είναι ειδικό για την ΨΑ και πολλές φορές δεν είναι διακριτή από την υμενίτιδα της ΡΑ. Αυτό έχει δύο επιπτώσεις:

Πρώτον, σε μια κλινική εξέταση μπορεί να είναι δύσκολο να αποσαφηνιστεί η έκταση και η φύση της αρθρικής προσβολής (η δυσκολία αυτή έχει επιλυθεί μέσω της προόδου στις απεικονιστικές μεθόδους).

Δεύτερον, η σημαντική ερώτηση που προκύπτει είναι το κατά πόσο ο υμενικός ιστός στην ΨΑ παραθέτει χαρακτηριστικά ανοσολογικά γνωρίσματα που θα μπορούσαν να παρέχουν περαιτέρω πληροφορίες στην παθογένεση της νόσου.

Ο αρθρικός υμένας στην ΨΑ χαρακτηρίζεται από τη διήθηση Τ και Β κυττάρων, αγγειακό πολλαπλασιασμό και από ένα σχετικά λεπτό στρώμα από πολλαπλασιαζόμενα υμενοκύτταρα. Πράγματι, διάφορες μελέτες υποστηρίζουν ότι η υμενίτιδα στην ΨΑ μπορεί να διακριθεί από εκείνη στη ΡΑ βάσει ποσοτικών διαφορών στα χαρακτηριστικά του ιστού, παρότι δεν υπάρχουν ξεχωριστοί ακρογωνιαίοι λίθοι στην αναγνώριση της κάθε νόσου [253]. Μια πρόσφατη μελέτη συνέκρινε ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά στον υμένα σπονδυλοαρθροπαθειών (περιλαμβανομένης της ΨΑ) με εκείνα στην ΡΑ [254]. Ο ιστός στις σπονδυλοαρθροπάθειες επέδειξε μεγαλύτερη αγγειοβρίθεια ($p < 0,001$), αυξημένα επίπεδα CD163⁺ μακροφάγων ($p < 0,05$) και ουδετεροφίλων ($p = 0,010$). Αντιθέτως, το πάχος της επίστρωσης και ο αριθμός των CD83⁺ δένδριτικών κυττάρων ήταν υψηλότερος στην ΡΑ ($p < 0,05$).

Στην ΡΑ το 44% των δειγμάτων ήταν θετικό στη χρώση για ενδοκυττάριας κιτρουλινοποιημένες πρωτεΐνες και το 46% για MHC ανθρώπινα πεπτιδικά συμπλέγματα χόνδρου, ενώ καμία χρώση για αυτούς τους δείκτες δεν παρατηρήθηκε στα δείγματα σπονδυλοαρθροπαθειών. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο ότι η ιστοπαθολογία του υμένα στην ΨΑ προσομοιάζεται με εκείνη άλλων σπονδυλοαρθροπαθειών, και όπως στην σπονδυλοαρθροπάθεια, μπορεί να διαφοροποιηθεί από την ΡΑ βάσει αυτών των υμενικών χαρακτηριστικών. Η διαφορά αυτή συνάδει με τη γενετική διαφοροποίηση μεταξύ ΡΑ και ΨΑ στις εργασίες που έχει διεξάγει ο Ho και οι συνεργάτες του [248].

Ο αρθρικός υμένας στην ΨΑ χαρακτηρίζεται επίσης από την έκφραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών περιλαμβάνοντας IL-1, ιντερφερόνη γ , παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF) α , IL-6, IL-12, IL-15, IL-17 και IL-18 [255-257]. Λεμφοκυτταρικές συναθροίσεις περιγράφονται και συμβαίνουν σε συνδυασμό με την

έκφραση χυμοκινών CXCL13 (C-X-C chemokine ligand 13) και CCL21 (C-C chemokine ligand 21) [258]. Σε συνάφεια με τις εξέχουσες αγγειακές αλλαγές που περιγράφονται τόσο στην αρθροσκόπηση όσο και στην ανοσοϊστοχημεία, προαγωγοί της αγγειογένεσης είναι επίσης αυξημένοι εκφράζοντας τον αγγειακό ενδοθηλιακό παράγοντα ανάπτυξης, τους υποδοχείς του και την αγγειοποιητίνη 1 και 2 [259].

Τέλος, ο Ritchlin και οι συνεργάτες του [260] έδειξαν ότι στην ΨΑ, στο περιφερικό αίμα, μονοκύτταρα κύτταρα σχηματίζουν οστεοκλάστες *in vitro*. Επιπλέον, σε ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις υποχόνδριου οστού και υμένα, φάνηκε ο υποδοχέας του ενεργοποιητή του πυρηνικού παράγοντα –KB (RANK receptor activator nuclear factor – KB) τόσο σε περιαγγειακά μονοκύτταρα όσο και σε οστεοκλάστες. Η έκφραση του συνδέσμου RANK ήταν δραματικά αυξημένη στον υμένα, ενώ η οστεοπροτεγερίνη (OPG) ήταν περιορισμένη στο ενδοθήλιο.

Ενώ οι οστικές διαβρώσεις δεν αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα σε όλους τους ασθενείς με ΨΑ, ένα μοντέλο για την κατανόηση της παθογένεσης επιθετικών οστικών αλλοιώσεων στην ΨΑ έχει προταθεί κατά το οποίο οστεοκλάστες προερχόμενοι από TNFα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα περιφερικού αίματος, μεταναστεύουν στον φλεγμαίνοντα υμένα και στο παρακείμενο οστό. Εκεί εκτίθενται στον σύνδεσμο RANK και στον TNFα οδηγώντας σε οστεοκλαστογένεση στο σημείο της διάβρωσης. Τα ευρήματα αυτά έχουν επιβεβαιωθεί και από άλλους [261]. Όμως, η έκφραση του συνδέσμου RANK και της OPG δεν ήταν διαφορετική μεταξύ ασθενών με μη ψωριασική σπονδυλοαρθροπάθεια, με ψωριασική σπονδυλοαρθροπάθεια και σε ασθενείς με ΡΑ. Επιπλέον δεν είχε σχέση με το βαθμό της συστηματικής ή τοπικής φλεγμονής και δεν ήταν σημαντικά τροποποιημένα από την εξαιρετικά αποτελεσματική θεραπεία με TNF-α αναστολείς.

Επομένως διαφορές στην έκφραση του υμένα μεταξύ των RANK ligand, OPG και RANK δεν μπορούν μόνες τους να ερμηνεύσουν τα ακτινολογικά ευρήματα που παρατηρούνται στην ΨΑ. Διερευνώντας λοιπόν την παθογένεση της ΨΑ, τα παρακάτω ευρήματα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη:

1. Αν και υπάρχουν ισχυροί κληρονομικοί παράγοντες, γενετικά η ΨΑ δεν είναι απλά ένας υπότυπος της ψωρίασης. Επιπρόσθετως, HLA και πιθανώς και άλλα γονίδια συνεισφέρουν στην έκφραση της νόσου.

2. Η ιστική προσβολή περιλαμβάνει την προσβολή του υμένα και του δέρματος, αλλά μελέτες με MRI και υπερηχοτομογραφία (US) έχουν καταδείξει την προσβολή των ενθέσεων αλλά και της αρθρικής κάψας και των τεντονοϋμένων ιστών.

3. Η αγγειογένεση, η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και η ουδετεροφιλική διήθηση είναι κυρίαρχα χαρακτηριστικά στον υμενικό ιστό της ΨΑ.

4. Σε συνάφεια με την εμπλοκή των HLA γονιδίων τάξεως I, έχουν αναγνωριστεί ότι κυριαρχούν στο αρθρικό υγρό CD_8^+ T-κύτταρα.

5. Ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα στον ιστό και το αρθρικό υγρό είναι η μεγάλη κλωνική διεύρυνσή του (που συνεχίζει ακόμη και μετά τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη). Παραδόξως όμως, δεν υπάρχει απόδειξη ότι ένας ή λίγοι δομικοί T-κυτταρικοί κλώνοι οδηγούν την διαδικασία (όπως ισχύει για τα περισσότερα αυτοάνοσα νοσήματα).

6. Τέλος, ενδείξεις αναδύονται ότι οι άνοσες αποκρίσεις μπορεί να πυροδοτούνται στην ΨΑ από ερεθίσματα μέσω των Toll-like υποδοχέων ή των NK υποδοχέων στα T-κύτταρα μνήμης.

Συνοψίζοντας στην παθογένεση της ΨΑ, στοιχεία-κλειδιά είναι η περιβαλλοντική πυροδότηση σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς προδιατεθειμένους ξενιστές. Τόσο μη-MHC όσο και MHC προδιατεθειμένοι πολυμορφισμοί προκαλούν την αυτοδραστικότητα των TCR και την αναγνώριση αυτο-πεπτιδικών/στόχων που είναι πιθανό να εκφραστούν σε ιστούς/στόχους. Επιπροσθέτως, η πρώιμη απάντηση σε εξωγενείς συνδέσμους που κωδικοποιείται από παθογόνα, συντελεί στην ενεργοποίηση CD_8^+ T-κυττάρων μνήμης. Επίσης, προηγούμενα επεισόδια φλεγμονής μπορεί να συντελέσουν στην ενεργοποίηση CD_8^+ T-κυττάρων που αναγνωρίζουν αυτοαντιγόνα που σχετίζονται με stress. Το κατώφλι για την πυροδότηση αυτών των T-κυττάρων μνήμης από αλληλεπιδρούσες δομές που εκφράζονται ή παρουσιάζονται σε επιπρόσθετες δομές με παθογόνα ή stress ενεργοποιεί τα CD_8^+ T-κύτταρα και αποτελεί το έναυσμα για την έναρξη μονοπατιών φλεγμονής διαμεσολαβούμενα από την έκφραση παραγόντων μεταγραφής όπως ο πυρηνικός παράγοντας KB (NF-KB) και η πρωτεΐνη ενεργοποίησης -1. Αυτό συντελεί στην ιστική απάντηση της ΨΑ που επίσης εμφανίζεται ιστοπαθολογικά και μέσω απεικονιστικών τεχνικών.

3.6 Βασικές βιολογικές και ανοσολογικές έννοιες της ένθεσης

Η ένθεση αποτελεί την πρόσφυση ενός τένοντα, συνδέσμου ή αρθρικής κάψας συνήθως στο οστό, αλλά και στο χόνδρο – κυρίως σε παιδιά. Μιας και οι ενθέσεις είναι περιοχές συνάντησης μαλακών και σκληρών μορίων, αποτελούν σημεία συγκέντρωσης στρες – και πιο συγκεκριμένα μετά από συγκέντρωση φορτίου στα σημεία αυτά. Επομένως, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι οι περιοχές αυτές, υπόκεινται σε συνεχείς φθορές. Τέτοιες παρατηρήσεις έχουν οδηγήσει στην άποψη ότι πιθανώς μηχανικοί παράγοντες στις ενθέσεις διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των οροαρνητικών σπονδυλοαρθροπαθειών.

Η βασική λειτουργία μιας ένθεσης έγκειται στο να παρέχει σταθερή πρόσδεση με τα ελάχιστα δυνατά επίπεδα στρες. Πιθανώς κάποιες ενθέσεις δημιουργούνται με ελάχιστο συμπαγές οστό και επομένως η πρόσφυση να είναι οριακή. Το προαναφερθέν, δεν σχετίζεται με απώλεια οστού σχετιζόμενη με την ηλικία, μιας και εμφανίζεται και σε νεαρά άτομα. Η σχετική απουσία συμπαγούς οστού συνεπάγεται ότι το παρακείμενο “δικτυωτό” οστό, θα πρέπει να συμμετάσχει στην πρόσφυση διαχέοντας το φορτίο σε γειτονικά μέρη του σκελετού.

Η πρόσφυση επιπλέον διασφαλίζεται από την πολυπλοκότητα της διασύνδεσης μεταξύ του ασβεστοποιημένου ινοχόνδρινου τμήματος στην τελική περιοχή του τένοντα και του παρακείμενου οστού. Οι δύο ιστοί διαπλέκονται μεταξύ τους με τέτοιο τρόπο ώστε να δημιουργούνται μικροσκοπικές εναρμονισμένες αρθρώσεις. Η σταθερότητα του σημείου πρόσδεσης μπορεί επίσης να αυξηθεί και από πολλές διασυνδέσεις μεταξύ των επιμέρους σημείων πρόσφυσης – μέσω των περιτονιών τους.

Είναι σημαντικό να επισημανθεί το γεγονός ότι η εν τω βάθει περιτονία των άκρων δρα ως “εξωσκελετός” που παρέχει ένα εναλλακτικό μονοπάτι μετάδοσης των δυνάμεων για μύες, τένοντες και συνδέσμους. Αναφορικά με την ψωριασική αρθρίτιδα, θα πρέπει να τονιστεί επιπροσθέτως το γεγονός ότι οι τένοντες των εκτεινόντων των δακτύλων μπορούν να εμφανίζουν επεκτάσεις στις περιτονίες τους αγκαλιάζοντας τις ρίζες των ονύχων – εξηγώντας πιθανώς γιατί η προσβολή των ονύχων συνδέεται με την ενθεσίτιδα των τενόντων των εκτεινόντων μυών των δακτύλων.

Η συγκέντρωση συμπιεστικού μηχανικού στρες στις διάφορες προσφύσεις μειώνεται από τον ινοχόνδρινο ιστό που βρίσκεται στην πλευρά του μαλακού ιστού της σύναψης. Η ακαμψία του ιστού αυτού διασφαλίζει ότι οι ίνες κολλαγόνων κάμπτονται βαθμιαία παρά απότομα με την κίνηση της άρθρωσης. Επιπλέον, θα πρέπει να

λαμβάνεται υπόψη ότι συγκεκριμένες ενθέσεις π.χ. στον Αχίλλειο τένοντα, μπορεί να θεωρηθούν ως τμήμα ενός “όργανου ένθεσης”. Στο “όργανο ένθεσης”, η επικοινωνία μεταξύ τένοντα-συνδέσμου και οστού παρακείμενου στο σημείο εισαγωγής, οδηγεί στην ανάπτυξη βοηθητικού ινοχόνδρινου ιστού και κοιλοτήτων που περιέχουν λιπαντικό υγρό προς αποφυγή τριβών.

Τέτοιες ειδικές ανατομικές περιοχές διασφαλίζουν ότι κάποιο από το συμπιεστικό στρες διαχέεται άμεσα στις γειτονικές της ένθεσης περιοχές. Το τελευταίο, βοηθά στην επεξήγηση του γιατί οι ενθεσοπάθειες κάποιες φορές δεν παρουσιάζονται ως τοπικές διαταραχές στο σημείο πρόσφυσης αλλά επιπλέον, μπορεί να επηρεάζουν τις παρακείμενες περιοχές.

Το αρχέτυπο “όργανο ένθεσης” είναι εκείνο του Αχίλλειου τένοντα, αλλά υπάρχουν και κάποια άλλα. Στο “όργανο ένθεσης” λοιπόν, εκτός από τον ινοχόνδρινο ιστό στο σημείο της ένθεσης, ινοχόνδρινος ιστός καλύπτει:

- Την επιφάνεια του οστού (την αμέσως παρακείμενη στην οστεοτενόντια σύνδεση) και λέγεται περιοστικός
- Την πρόσθια επιφάνεια του τένοντα και λέγεται σησαμοειδής

Έτσι για παράδειγμα, τα στοιχεία του Αχιλλείου “όργανου ένθεσης” είναι η ένθεση, ο περιοστικός και ο ινοχόνδρινος σησαμοειδής ιστός, ο ορογόνος θύλακος του ταρσού καθώς και ένα στρώμα λίπους.

Στις ΣΠΑ παρατηρούνται έντονες εξωκαψικές αλλαγές που δεν συνδέονται με την ενθεσίτιδα. Τέτοιες αλλαγές δεν μπορούν να ερμηνευτούν ούτε ως εστιακή ανωμαλία στα σημεία ενθέσεων, ούτε ως υμενίτιδα. Μπορούν όμως να ερμηνευτούν αν τις δούμε υπό το πρίσμα του οργάνου ένθεσης.

Επίσης, το ινώδες έλυτρο των καμπτήρων μυών σε κάθε δάκτυλο, δημιουργεί ένα εκτεταμένο τούνελ μέσα από το οποίο διέρχονται οι τένοντες των καμπτήρων μυών. Το έλυτρο παρουσιάζει μια σειρά ινοχόνδρινων διαστημάτων που είναι προσαρτημένα στα οστά των δακτύλων και προφυλάσσουν τους τένοντες από υπερβολική κάμψη.

Τα ανατομικά, μηχανικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά των περιοχών όπου οι τένοντες τυλίγονται κάτω από τα ινοχόνδρινα αυτά διαστήματα που είναι προσαρτημένα στα οστά, έχουν σημαντικές ομοιότητες με τις περιοχές ενθέσεων. Οι περιοχές αυτές θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως “λειτουργικές ενθέσεις” μιας και υπάρχει επαφή με το οστό, όχι όμως και σύνδεση με αυτό.

Μία άλλη θεωρία που προκύπτει άμεσα από την ιδέα του “οργάνου ένθεσης” – σχετική με την ψωριασική αρθρίτιδα – είναι εκείνη του συμπλέγματος αρθρικού υμένα/ένθεσης. Η θεωρία αυτή εστιάζει στη σχέση μεταξύ ενός προφλεγμονώδους –με ιστική αγγείωση – αρθρικού υμένα και μιας -άνευ αγγείωσης – ένθεσης. Παρέχει μια λογική βάση για την κατανόηση της σημασίας αυτο-φλεγμονωδών παρά αυτοάνοσων παραγόντων στην έναρξη και ανάπτυξη των ΣΠΑ. Ενδυναμώνει την άποψη ότι η μεμβράνη του υμένα σε μια ένθεση δεν προέρχεται απαραίτητα από τον υμένα μιας άρθρωσης. Το πιο προφανές παράδειγμα είναι εκείνο της κατανόησης του Αχίλλειου τένοντα όπου ο υμένας στον ταρσό είναι ανεξάρτητος από εκείνον της ποδοκνημικής άρθρωσης.

Συνοπτικά λοιπόν, η θεωρία του SEC που σχετίζεται με τις σπονδυλοαρθροπάθειες ουσιαστικά αναφέρει ότι η βλάβη και η επιδιόρθωση στα σημεία των ενθέσεων πυροδοτεί μια φλεγμονώδη αντίδραση στον υμένα. Επομένως, προτείνεται ότι μηχανικοί, ειδικοί για τον ιστό, παράγοντες στις ενθέσεις πιθανώς ρυθμίζουν την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού στα σημεία αυτά σε ασθενείς με ΣΠΑ. Τέλος, θα πρέπει να επισημανθεί το γεγονός ότι η παρουσία κυττάρων ανοσίας σε συνδυασμό με νεκρωτικούς ιστούς στις ενθέσεις είναι πιο συχνά από ότι πιστεύεται ευρέως, ενώ λεμφοκύτταρα και μακροφάγα είναι παρόντα σε υποκλινικά στάδια σε πολλές προσφύσεις. Πιθανώς η παρουσία τους γίνεται πιο σημαντική όταν επισυμβαίνουν μικροβλάβες σε άτομα με το σωστό γονότυπο.

3.7 Τα βιολογικά και ανοσοπαθολογικά χαρακτηριστικά στην ΨΑ

i) T κύτταρα, B κύτταρα και HLA συσχετίσεις

CD_4^+ και CD_8^+ T-κύτταρα μνήμης έχουν αναγνωριστεί στον φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα και κλινικές μελέτες έχουν αναδείξει την αποτελεσματικότητα των θεραπειών που στοχεύουν στα T-κύτταρα (κυκλοσπορίνη A, αλεφασέπτη). Τα CD_8^+ T-κύτταρα είναι πιο συχνά στο αρθρικό υγρό και στις ενθέσεις και όπως έχει προαναφερθεί η ΨΑ έχει συσχετιστεί με την ύπαρξη γονιδίων HLA τάξης I.

Σε μελέτες που έχουν διεξαχθεί από τον Zenz πάνω σε ποντίκια, αναπτύχθηκαν δερματικές ψωριασιόμορφες βλάβες καθώς και διαβρωτική αρθροπάθεια, αναδεικνύοντας έτσι την δυνητική εξάρτηση της αρθρίτιδας από την ύπαρξη T και B κυττάρων. Επιπροσθέτως, η φλεγμονή του αρθρικού υμένα μειώνονταν και η καταστροφή του οστού

απουσίαζε όταν τα πειράματα αυτά γίνονταν σε ποντίκια που δεν μπορούσαν να παράγουν T και B κύτταρα.

ii) Νεοαγγειογένεση, αγγείωση και μόρια προσκόλλησης

Η απορύθμιση της αγγειογένεσης με την παρουσία ανώριμων, περίπλοκων και επιμήκων αγγείων έχουν αναφερθεί ως εξέχοντα πρώιμα συμβάντα στην ΨΑ. Ο αρθρικός υμένας ιστολογικά παρουσιάζει αυξημένη αγγείωση και η αρθροσκόπηση αναδεικνύει διαταραχές στην αγγείωση με ένα πολύπλοκο τρόπο.

Αγγειογενετικοί παράγοντες όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας VEGF (Vasular Entothelial Growth Factor) και ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας –B είναι αυξημένοι στο αρθρικό υγρό ασθενών με αρχόμενη ΨΑ. Επιπλέον, έχουν αναδειχθεί σε ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις του αρθρικού υμένα στην ΨΑ οι αγγειακοί δείκτες VEGF, ο παράγοντας von Willebrand, η ιντεγκρίνη ανβ3 αλλά και βασικοί ινοβλαστικοί αυξητικοί παράγοντες.

Έχει αναφερθεί επίσης, μία αύξηση των επιπέδων τόσο του προσκολλητικού μορίου -1 όσο και του προσκολλητικού αγγειακού μορίου -1 στον αρθρικό υμένα. Έχει βρεθεί ότι η E-σελεκτίνη (E-selectin) όπως και το δερματικό σχετιζόμενο με λεμφοκύτταρα αντιγόνο CLA (Cutaneous Lumphocyte Associated antigen) εκφράζονται στο ψωριασικό δέρμα, όχι όμως και στην αρθρική μεμβράνη ασθενών με ΨΑ.

iii) Φλεγμονώδης διήθηση και έκφραση κυτταροκινών

Στο παρελθόν είχε αναφερθεί ότι ο αρθρικός υμένας στην ΨΑ χαρακτηρίζεται από μικρότερη υπερπλασία του επενδυματικού στρώματος και από λιγότερα μονοκύτταρα/μακροφάγα σε σχέση με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά πιο πρόσφατες μελέτες αμφισβητούν τα ευρήματα. Το πιο εντυπωσιακό εύρημα στην ΨΑ είναι η υπερέκφραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, κυρίως του TNF-α, ιντερλευκίνη 1_B (IL-1_B), ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και ιντερλευκίνη 13 (IL-13).

Στοιχεία προερχόμενα από μελέτες σε ποντίκια – ασθενείς με ΡΑ και άτομα με ψωρίαση – δείχνουν ότι ο άξονας IL-23 / IL-17 πιθανώς διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ΨΑ. Έτσι, νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις που στοχεύουν στον άξονα IL-23 / IL-17 βρίσκονται σε εξέλιξη για να εκτιμηθεί η πραγματική θεραπευτική αξία τους σε ασθενείς με ΨΑ.

iv) Διαταραχή του οστικού ανασχηματισμού

Μόρια-κλειδιά που ρυθμίζουν τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών, όπως ο σύνδεσμος του υποδοχέα του ενεργοποιημένου πυρηνικού παράγοντα KB (RANKL) επάγονται στα πλαίσια μιας φλεγμονώδους αρθρίτιδας με αποτέλεσμα τη διαταραχή της αρχιτεκτονικής της άρθρωσης λόγω της καταστροφής της από την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών. Η έκφραση του RANKL και του φυσικού ανταγωνιστή του, οστεοπροτεγερίνη, ελέγχει την οστεοκλαστογένεση, ενώ η διατήρηση της οστεοκλαστικής ενεργοποίησης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την οστική διάβρωση και διατηρεί την αρχιτεκτονική δομή της άρθρωσης.

Δείγματα αίματος από ασθενείς με ΨΑ αναδεικνύουν μια σημαντική αύξηση στους πρόδρομους οστεοκλάστες σε σύγκριση με υγιείς ασθενείς της ομάδας ελέγχου, η οποία μειώνεται με anti-TNF θεραπεία, ενώ η ανοσοϊστοχημική ανάλυση του αρθρικού υμένα στους ίδιους ασθενείς αποκαλύπτει μια ευρεία αύξηση των επιπέδων RANKL. Επίπεδα TNF-α είναι αυξημένα τόσο στον αρθρικό υμένα, όσο και στο αρθρικό υγρό ασθενών με ΨΑ. Επιπρόσθετη απόδειξη ότι η κυτταροκίνη αυτή συνεισφέρει σημαντικά στην παθολογία της ασθένειας, αποτελεί η απάντηση της νόσου στις anti-TNF θεραπείες. Λιγότερα είναι γνωστά για την διαδικασία του παθολογικού οστικού σχηματισμού, τυπικού για συγκεκριμένους φαινοτύπους της ΨΑ. Έχουν αναγνωριστεί φυσιολογικοί αναστολείς σημαντικών οδών μετάδοσης μηνυμάτων, που συμμετέχουν στη διαφοροποίηση και λειτουργία του οστικού σχηματισμού μέσω των οστεοβλαστών, όπως ο Dickkopf -1. Οι αναστολείς αυτοί διαδραματίζουν έναν –δυναμικά- ζωτικής σημασίας ρόλο στη ρύθμιση της παθολογικής οστικής ανάπλασης στις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες. Επιπλέον, έχει προταθεί ότι η επανεργοποίηση μοριακών οδών μετάδοσης μηνυμάτων σημαντικών για τον ιστικό σχηματισμό και την ανάπτυξη αυτού, όπως οι οστικοί μορφογενετικοί οδοί BMP (Bone Morphogenetic Pathways) πιθανώς να διαδραματίζουν έναν εξέχοντα ρόλο στην παθογένεση της αρθρίτιδας (Εικόνα 17). Μελέτες σε ποντίκια με ΨΑ έχουν αναδείξει ότι ο νεο-οστικός σχηματισμός στις ενθέσεις, ένα εύρημα τυπικό των σπονδυλοαρθροπαθειών, συσχετίζεται με την παρουσία BMP₂, BMP₆ και BMP₇, ενώ η ενεργοποίηση των BMP οδών μετάδοσης μηνυμάτων έχει αναγνωριστεί σε ενθετικές βλάβες ασθενών με σπονδυλοαρθροπάθειες.

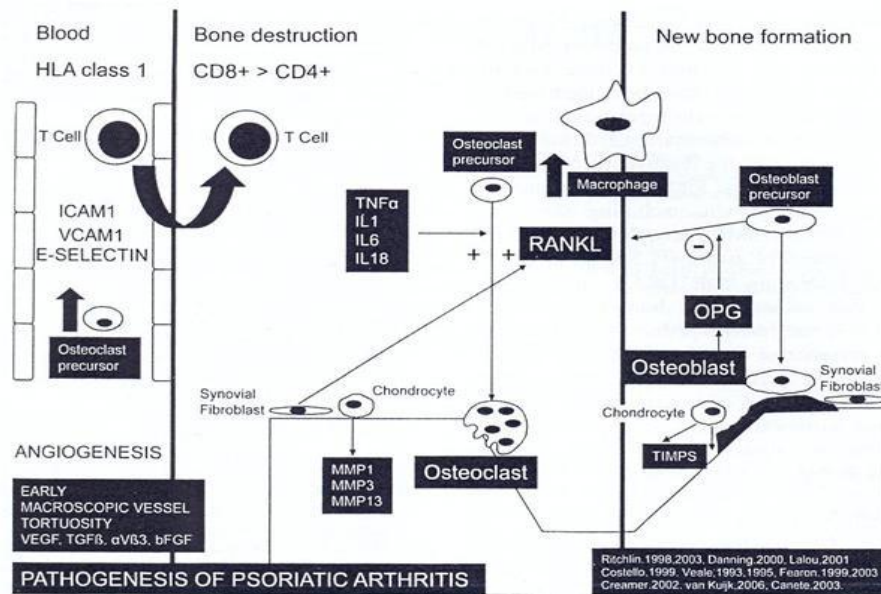


Figure 1. Factors influencing the pathogenesis of psoriatic arthritis (PsA).

Εικόνα 17. Παράγοντες που επηρεάζουν την παθογένεση της ψωριασικής αρθρίτιδας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρχική κλινική εκδήλωση που χαρακτηρίζει τις οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες είναι η ενθεσοπάθεια (φλεγμονή στα σημεία πρόσφυσης των τενόντων ή/και συνδέσμων στο οστό). Αυτή η καταστροφική διαδικασία επηρεάζει τους τένοντες και τους συνδέσμους στις προσφύσεις τους, συντελώντας στην δημιουργία τενοντίτιδας, δακτυλίτιδας και φλεγμονής στις περιτονίες των μυών. Η ΨΑ σε πλήρη έξαρση χαρακτηρίζεται από ένα μοντέλο κλινικών εκδηλώσεων που περιλαμβάνει τον συνδυασμό ψωρίασης με [262]:

- 1) ασύμμετρη περιφερική αρθρική προσβολή
- 2) μια ποικιλία προσβολής αξονικού σκελετού
- 3) τενοντούμενίτιδα και
- 4) ενθεσοπάθεια

Οι ασθενείς με ΨΑ τυπικά προσβάλλονται με ψωρίαση πριν καν εμφανίσουν σημάδια αρθρικής νόσου. Περίπου 15% των ασθενών αναπτύσσουν σημάδια και συμπτώματα ΨΑ πριν γίνει η διάγνωση της ψωρίασης. Η συσχέτιση μεταξύ ψωρίασης και αρθρικής προσβολής είχε αναγνωριστεί αρχικά στις αρχές του 1800. Μια πλειάδα ιατρών ανέδειξαν αυτή τη σχέση και το 1959 ο Wright εισήγαγε τον όρο “ψωριασική αρθρίτιδα”.

4.1 Δερματική Προσβολή

Οι τυπικές βλάβες της ψωρίασης χαρακτηρίζονται από ένα αιχμηρό σαφές όριο, φωτεινό ερυθρό χρώμα και από μια άσπρη, ασημένια φολίδα. Το αιχμηρό όριο συνήθως φαίνεται απότομα να θέτει τα όρια ανάμεσα στην επιδερμική υπερπλασία και στις επιδερμικές αλλαγές της ψωρίασης. Το φωτεινό ερυθρό χρώμα σε κάποιες περιοχές μπορεί να έχει μια μωβ απόχρωση, ενδεικτικό της επιφανειακής αγγείωσης στις ψωριασικές βλάβες.

Στην πραγματικότητα, τα τριχοειδή του ψωριασικού δέρματος προσεγγίζουν τόσο στενά την κορυφή των επιμήκων δερματικών θηλών, ώστε η απομάκρυνση των ψωριασικών φολίδων συχνά προκαλεί τη δημιουργία αιμορραγικών σημείων (Auspitz sign) [263]. Οι αποφολιδωμένες πλάκες ψωρίασης αποτελούν ένα σχεδόν συνεχές γνώρισμα εκτός ίσως μετά από αποτελεσματική θεραπεία, είτε τοπική είτε συστηματική. Οι φολίδες συνήθως είναι χαλαρά προσκολλημένες ως αποτέλεσμα της σημαντικής αλλά ατελούς επιτάχυνσης της διαδικασίας κερατινοποίησης. Οι ψωριασικές πλάκες μπορεί να υποχωρούν αυτόματα χωρίς τη δημιουργία ουλών μετά από κάποιες εβδομάδες, μήνες ή χρόνια. Οι υποτροπές είναι συχνές και η συχνότητα και η σοβαρότητά τους μπορούν να μειωθούν αποφεύγοντας παράγοντες επιδείνωσης όπως το άγχος, ο μηχανικός τραυματισμός στο δέρμα και τα ηλιακά εγκαύματα. Η κατανομή συνήθως είναι συμμετρική, προσβάλλοντας τους ώμους, τα γόνατα, τους γλουτούς και το τριχωτό της κεφαλής. Οι πλάκες μπορεί να επιμένουν για μήνες ή χρόνια με μικρή μόνο αλλαγή στο σχήμα ή στην κατανομή των επιμέρους βλαβών. Διάφορες μορφές ψωρίασης έχουν προσδιοριστεί βασισμένες στα κλινικά χαρακτηριστικά. Πιο συγκεκριμένα αυτές είναι: η κατά πλάκας ψωρίαση, η φλυκταινώδης, η σταγονοειδής, η ανάστροφη και η ερυθροδερμική ψωρίαση.

Η φλυκταινώδης ψωρίαση μπορεί να εμφανιστεί πάνω από προϋπάρχουσες ψωριασικές πλάκες και μπορεί να εξαπλωθεί σε μη προσβεβλημένο δέρμα [263]. Σε σοβαρές περιπτώσεις, οι φλύκταινες γίνονται συρρέουσες και δημιουργούν λίμνες πύου. Η φλυκταινώδης ψωρίαση μπορεί να είναι εντοπισμένη ή γενικευμένη. Η γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση μερικές φορές αναφέρεται ως von Zumbusch υπότυπος και συσχετίζεται με πυρετό, κακουχία και λευκοκυττάρωση. Η εντοπισμένη φλυκταινώδης ψωρίαση συνήθως περιορίζεται στις παλάμες και στα πέλματα. Όταν οι φλύκταινες υποχωρήσουν, παχιάς λεπίδες και σχισμές δημιουργούνται προκαλώντας έντονο πόνο. Πολλοί ασθενείς με φλυκτανώδη ψωρίαση έχουν ψωριασικές βλάβες ονύχων.

Ο ακρογωνιαίος λίθος της σταγονοειδούς ψωρίασης, είναι η δημιουργία μιας γενικευμένης ταχύτατης ανάπτυξης μιας μικρής δακρυοειδούς σχήματος ψωριασικής πλάκας. Η σταγονοειδής ψωρίαση συνήθως εμφανίζεται σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες και μπορεί να πυροδοτείται από στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος αλλά (όπως πολλοί δερματολόγοι πιστεύουν) και από άλλες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος [263, 264]. Εξάρσεις σταγονοειδούς ψωρίασης μπορεί επίσης να παρουσιάζονται μετά την διακοπή συστηματικής κορτικοστεροειδούς θεραπείας και μετά από αντίδραση υπερευαισθησίας σε φάρμακο [264].

Η ανάστροφη ψωρίαση προσβάλλει τις μασχαλιαίες και γλουτιαίες πτυχές, τις υπομαστικές χώρες και την περιομφαλική περιοχή. Σε αυτές τις παρατριμματικές περιοχές, οι βλάβες είναι εξέρυθρες και υγρές χωρίς την αποφολίδωση που είναι χαρακτηριστική στην κατά πλάκας ψωρίαση. Λόγω της συνεχούς τριβής και διαβροχής αυτών των περιοχών, οι βλάβες σε αυτή τη μορφή ψωρίασης μπορεί να επεκταθούν ακόμη και σε μέχρι τότε φυσιολογικό δέρμα. Κνησμός και δυσφορία είναι πιο συχνά στην ανάστροφη ψωρίαση από ότι στην κατά πλάκας, στην φλυκταινώδη και στην σταγονοειδή ψωρίαση λόγω του ότι οι βλάβες σε αυτή τη μορφή μπορεί να γίνουν φλεγμονώδεις.

Η ερυθροδερμική ψωρίαση χαρακτηρίζεται από διάχυτο ερύθημα και αποφολίδωση και συχνά συνδέεται με πυρετό, ρίγος και κακουχία [263]. Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να υπάρχει υποθερμία και υποαλβουμιναιμία, δευτεροπαθώς, λόγω της αποφολίδωσης του δέρματος. Η ερυθροδερμική ψωρίαση μπορεί να προσβάλλει ολόκληρη την έκταση του δέρματος, δηλαδή τον κορμό, τα άκρα, τα άκρα χέρια, τα άκρα πόδια, το πρόσωπο, το τριχωτό της κεφαλής, τους όνυχες κτλ.. Κάποιες φορές φαίνεται ως φαινόμενο “αντίδρασης” που ακολουθεί είτε τη διακοπή συστηματικών χορήγησης κορτικοστεροειδών, είτε δευτεροπαθώς, την ευαισθησία σε τοπική αντιψωριασική αγωγή.

Η παρουσία φλυκταινών δεν αποτελεί σύνηθες γνώρισμα στους περισσότερους τύπους ψωρίασης, αν και σε μια πιο προσεκτική εξέταση μπορεί να φαίνονται κυρίως κατά τη διάρκεια οξέων επεισοδίων.

Η προσβολή των ονύχων, κυρίως η παρουσία εντυπωμάτων, βοηθά στην επιβεβαίωση της διάγνωσης ΨΑ λόγω του ότι συμβαίνει σε πολλές περιπτώσεις. Άλλες διαταραχές των ονύχων που συναντούμε στην ΨΑ είναι η ονυχόλυση, η υποονύχια υπερκεράτωση, η δημιουργία αυλάκων ή εγκάρσιων πτυχώσεων ή γραμμών (γνωστές ως γραμμές του Beau), η λευκονυχία (άσπρα σημεία ή σημάδια κάτω από τα νύχια), η εμφάνιση ερυθροκαφεοειδών σημείων κάτω από το νύχι, όπως επίσης και η εμφάνιση θρυμματισμένων κοιλοτήτων των ονύχων [201]. Οι διαταραχές των ονύχων συμβαίνουν συνήθως μεταξύ ασθενών με ΨΑ παρά σε ασθενείς με ψωρίαση. Επομένως αυτές οι βλάβες μπορεί να βοηθήσουν στο να προσδιοριστούν οι ασθενείς με ψωρίαση που πιθανώς να προορίζονται στο να αναπτύξουν ΨΑ [265].

4.2 Αρθρική προσβολή

Παρακάτω παρατίθεται η ταξινόμηση κατά Moll και Wright βασισμένη στις αρθρικές εκδηλώσεις [201].

1. Αρθρίτιδα των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων

Η αρθρίτιδα των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων θεωρείται ως η κλασική μορφή της ΨΑ, αν και η μορφή αυτή αφορά μόνο στο 5% των περιπτώσεων [201]. Η κατάσταση αυτή μπορεί να παρουσιαστεί είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλες μορφές. Μπορεί να είναι συμμετρική ή ασύμμετρη και μπορεί να αφορά είτε πολλές αρθρώσεις είτε λίγες. Σε πολλές περιπτώσεις, οι όνυχες μπορεί να έχουν ψωριασικές αλλοιώσεις, ενώ κοινές είναι και οι εξελισσόμενες οστικές αλλοιώσεις.

2. Βαριά παραμορφωτική πολυαρθρίτιδα

Αν και η μορφή αυτή συμβαίνει μόνο στο 1-5% των περιπτώσεων με ΨΑ, είναι σημαντική γιατί χαρακτηρίζει σοβαρή νόσο με οστεόλυση των φαλάγγων, των μεταταρσίων και των μετακαρπίων αρθρώσεων.

3. Συμμετρική πολυαρθρίτιδα

Η κλινική εικόνα της συμμετρικής πολυαρθρίτιδας μοιάζει με εκείνη της ΡΑ μιας και η φλεγμονή των μετακαρποφαλαγγικών (ΜΚΦ) και των εγγύς φαλαγγοφαλαγγικών (ΕΦΦ) αρθρώσεων είναι κυρίαρχη. Παρόλα αυτά, διάφορα χαρακτηριστικά βοηθούν στη διάκριση μεταξύ των δύο νόσων. Η συμμετρική πολυαρθρίτιδα στην ΨΑ συνήθως διαδράμει πιο ήπια. Υποδόρια οζίδια και άλλες εξωαρθρικές εκδηλώσεις που βλέπουμε στην ΡΑ δεν τις συναντούμε εδώ και, τέλος, όπως ισχύει για όλες τις μορφές της ΨΑ, οι ασθενείς δεν έχουν θετικό ρευματοειδή παράγοντα.

4. Ολιγοαρθρίτιδα

Η μορφή αυτή είναι η πιο συχνή μορφή της ΨΑ αφού συναντάται σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις [201]. Χαρακτηρίζεται από ασύμμετρη προσβολή λιγότερων των τεσσάρων αρθρώσεων. Οποιαδήποτε άρθρωση μπορεί να προσβληθεί. Η αρθρίτιδα ενός μόνο γονάτου μπορεί να είναι το πρώτο σημάδι ολιγοαρθρίτιδας.

5. Σπονδυλίτιδα και/ή Ιερολαγονίτιδα

Η μορφή αυτή προσομοιάζει με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα αλλά θεωρείται ως ξεχωριστή οντότητα. Το ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο HLA-B₂₇ είναι λιγότερο πιθανό να είναι παρών και η νόσος γενικά επιφέρει λιγότερες αναπηρίες από ότι η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Η προσβολή του αξονικού σκελετού γίνεται πιο άτυπα. Η οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης είναι το πιο συχνό σημείο προσβολής σε αυτή τη μορφή της ΨΑ, ενώ η προσβολή των ιερολαγονίων αρθρώσεων είναι συνήθως αμφοτερόπλευρη και αφορά στο ένα τρίτο (1/3) των περιπτώσεων. Η σπονδυλίτιδα μπορεί να συμβεί μόνη της ή σε συνδυασμό με περιφερική προσβολή των αρθρώσεων. Κάποιες φορές μπορεί να σημειωθούν επικαλυπτόμενα κλινικά φαινόμενα στις διάφορες μορφές της ΨΑ, μεταπίπτοντας έτσι από τη μια κλινική οντότητα στην άλλη [208].

Καθώς εξελίσσεται η νόσος και πιο πολλές αρθρώσεις προσβάλλονται, οι ασθενείς μπορεί να μεταπέσουν από μια ολιγοαρθρική προσβολή σε μια πολυαρθρική. Αν για παράδειγμα διεξαχθούν απλές ακτινογραφίες, η παρουσία σπονδυλοαρθροπάθειας μπορεί να αναγνωριστεί σε έναν ασθενή που μέχρι τότε δεν έχει αναφέρει κανένα σύμπτωμα αξονικής προσβολής. Αντιθέτως, καθώς ασθενείς με πολυαρθρίτιδα βελτιώνονται, ο αριθμός των προσβεβλημένων αρθρώσεων μειώνεται, μεταπίπτοντας έτσι από την πολυαρθρική στην ολιγοαρθρική μορφή της νόσου. Όλες αυτές οι μορφές αρθρικής προσβολής δεν είναι διαφορετικές αρθροπάθειες, αλλά διαφορετικές εκφράσεις της ίδιας αρθροπάθειας, δηλαδή της ΨΑ.

Ένα χαρακτηριστικό εύρημα στους διάφορους τύπους της ΨΑ είναι η δακτυλίτιδα (“λουκανικοειδές δάκτυλο”) κατά την οποία, ολόκληρο το δάκτυλο εμφανίζεται διογκωμένο εξαιτίας της φλεγμονής που προσβάλλει τους τένοντες και το περιόστεο, όπως επίσης και τις αρθρώσεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Για να εκτιμήσουμε την δραστηριότητα της νόσου στην εξέλιξη και τυχόν αλλαγές μετά από θεραπείες στην ΨΑ, είναι σημαντικό να μεταχειριστούμε ακριβή, φερέγγυα και εύκολα στη χρήση κριτήρια έκβασης που θα χρησιμοποιήσουμε σε προοπτικές μελέτες, κλινικές δοκιμές και στην καθημερινή κλινική χρήση.

5.1 PSARC και ACR κριτήρια ανταπόκρισης

Στη μελέτη της Υπηρεσίας Βετεράνων (Veterans Administration) για τη χρήση της σουλφασαλαζίνης στην ΨΑ, αναπτύχθηκε ένας συγκεκριμένος δείκτης ανταπόκρισης στη νόσο. Για να επιτευχθεί απάντηση στην αγωγή θεώρησαν ότι ένας ασθενής έπρεπε να εκπληρώνει (χωρίς επιδείνωση) δύο από τα παρακάτω κριτήρια [266]:

- βελτίωση τουλάχιστον κατά 30% στο άθροισμα των ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων
- συνολική βελτίωση του ασθενούς κατά ένα βαθμό σε μία κλίμακα πέντε πόντων (κλίμακα Likert)
- συνολική βελτίωση κατά τον εξεταστή στην ίδια κλίμακα

Η πρώτη μελέτη που δημοσιεύθηκε με ένα βιολογικό παράγοντα [267] χρησιμοποίησε το ίδιο μέτρο έκβασης που χρησιμοποιήθηκε από την υπηρεσία βετεράνων (Veterans Administration Study) και το ονόμασαν για πρώτη φορά ως τα PSA response criteria (PSARC) κριτήρια ανταπόκρισης της ΨΑ.

Ως ένα δευτερογενές μέτρο έκβασης, μία τροποποιημένη έκδοση των κριτηρίων του Αμερικανικού Κολλεγίου (ACR) χρησιμοποιείται. Οι άπω μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις των ποδιών και οι καρπο-μετακαρπο-φαλαγγικές αρθρώσεις των χειρών προστέθηκαν στις συνήθεις ACR αρθρώσεις (68 ευαίσθητες και 66 οίδηματώδεις) φτάνοντας έτσι τις 78 και 76 αρθρώσεις αντιστοίχως.

Επομένως, οι αρθρώσεις που αξιολογούνται ως προς την ευαισθησία τους περιλαμβάνουν τις άπω μεσοφαλαγγικές, τις εγγύς και τις μετακαρποφαλαγγικές

αρθρώσεις των χειρών, τις μεταταρσοφαλαγγικές αρθρώσεις των ποδών, τις καρπομετακαρπο-φαλαγγικές αρθρώσεις και τις πηχεοκαρπικές αρθρώσεις, τους αγκώνες, τους ώμους, τις ακρωμιοκλειδικές, τις στερνοκλειδικές αρθρώσεις, τα ισχία, τα γόνατα και τις ποδοκνημικές αρθρώσεις. Όλες οι προαναφερθείσες αρθρώσεις, εκτός από τις κατ' ισχίων αρθρώσεις αξιολογούνται και ως προς την ύπαρξη ή όχι οιδήματος. Τα υπόλοιπα ανεξάρτητα στοιχεία που περιλαμβάνονται στο σύστημα βαθμολόγησης κατά ACR, δηλαδή:

1. Ο βαθμός πόνου του ασθενούς
2. Ο βαθμός της συνολικής εικόνας του ασθενούς
3. Ο βαθμός του εξεταστή σχετικά με τη συνολική εικόνα του ασθενούς
4. Το ερωτηματολόγιο υγείας του ασθενούς HAQ (Health Assessment Questionnaire), και
5. Οι παράγοντες οξείας φάσης, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και η T.K.E.

διατηρήθηκαν όπως ακριβώς χρησιμοποιήθηκαν στην κλασική μελέτη ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Για να επιτευχθεί ανταπόκριση κατά ACR 20,50 ή 70, δηλαδή τουλάχιστον 20%, 50% ή 70% αντιστοίχως, πρέπει να υπάρξει βελτίωση σε ευαίσθητες και οιδηματώδεις αρθρώσεις καθώς και οι τρεις από τους πέντε παράγοντες που αναφέρθηκαν.

Όπως έχουμε διαπιστώσει σε διάφορες μελέτες βιολογικών παραγόντων [268], η συχνότητα ανταπόκρισης κατά τα ACR 20 κριτήρια είναι τυπικά πιο χαμηλή από ότι η ανταπόκριση σύμφωνα με τα κριτήρια PSARC, αν και τα κριτήρια PSARC περιλαμβάνουν μεγαλύτερη από 30% βελτίωση στον αριθμό των προσβεβλημένων αρθρώσεων. Αυτό πιθανώς να συμβαίνει λόγω του ότι απαιτείται βελτίωση στις ευαίσθητες ή οιδηματώδεις αρθρώσεις, δηλαδή όχι απαραίτητα και στις δύο και πιθανώς λόγω της απουσίας παραμέτρων όπως οι δείκτες οξείας φάσεως και το ερωτηματολόγιο υγείας του ασθενούς (HAQ score).

5.2 DAS-28 score

Γενικά υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον σχετικά με τον δείκτη DAS που αναπτύχθηκε στην Ευρώπη, τόσο ως δείκτης ενεργότητας της νόσου, όσο και ως δείκτης μεταβολής της ενεργότητας της νόσου μετά από θεραπεία στη PA [269].

Το αρχικό DAS κινήθηκε πάνω στο δείκτη αρθρικής προσβολής Ritchie (Ritchie Articular Index-RAI) [270], στον αριθμό διογκωμένων αρθρώσεων (SJC), στην ΤΚΕ και στη γενική κατάσταση υγείας (general health status, GH). Ο δείκτης DAS υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{DAS28} = 0.56 * \sqrt{\text{tender28}} + 0.28 * \sqrt{\text{swollen28}} + 0.70 * \ln(\text{ESR}) + 0.014 * \text{GH}$$

Το εύρος στον δείκτη DAS κυμαίνεται από 0 έως 6. Ο δείκτης DAS προήλθε από τον υπολογισμό παραμέτρων-κλειδιών στην ενεργότητα της ΡΑ όπως αυτή παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες. Ο δείκτης έχει τροποποιηθεί περιλαμβάνοντας 28 αρθρώσεις για λόγους απλοποίησης και επίσης έχει χρησιμοποιηθεί λαμβάνοντας ή όχι υπόψη την γενική κατάσταση υγείας του ασθενούς [269, 271-277].

Όπως προαναφέρθηκε ο δείκτης DAS έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα χρήσιμο εργαλείο γιατί σε αντίθεση με τα κριτήρια ACR που μετρούν μόνο αλλαγές στην ενεργότητα της νόσου, ο DAS μπορεί να χαρακτηρίσει το τρέχον φορτίο ενεργότητας της νόσου.

Ο δείκτης DAS έχει αποτελέσει τη βάση για τα κριτήρια ανταπόκρισης της EULAR, τα οποία προέρχονται από μία διάκριση των ΡΑ ασθενών με ενεργό ή μη ενεργό νόσο, στους οποίους έμπειροι ρευματολόγοι κρίνουν το αν έχουν συμβεί σημαντικές αλλαγές μετά από θεραπεία. Οι ασθενείς εδώ χωρίζονται σε τρεις ομάδες:

- σε εκείνους που δεν έχουν καθόλου ανταπόκριση.
- σε εκείνους που έχουν μέτρια ανταπόκριση, και
- σε εκείνους που έχουν καλή ανταπόκριση.

Καθόλου ανταπόκριση αντιπροσωπεύεται ως μια μείωση στο δείκτη DAS κατά $\leq 0,6$ (με τελικό DAS score $> 3,7$). Μια μέτρια ανταπόκριση σημαίνει μια μείωση στο δείκτη DAS μεταξύ 0,6 και 1,2 (με τελικό DAS score μεταξύ 2,4 και 3,7). Τέλος, καλή ανταπόκριση θεωρείται ότι έχουν οι ασθενείς που βελτιώνουν το DAS score κατά τουλάχιστον 1,2 μονάδες (με τελικό DAS score $\leq 2,4$).

Όσον αφορά τον δείκτη DAS-28, τα ποσά μείωσης είναι τα ίδια και τα καταληκτικά σημεία είναι: DAS-28 $> 5,1$ για όσους δεν έχουν ανταπόκριση, DAS-28 μεταξύ των τιμών 3,2 και 5,1 για όσους έχουν μέτρια ανταπόκριση και DAS-28 $\leq 3,2$ για όσους έχουν καλή ανταπόκριση.

Οι παράμετροι αυτοί εκτίμησης της νόσου έχει αποδειχθεί ότι διαθέτουν υψηλή διακριτική ικανότητα στις μελέτες ΡΑ. Η νόσος θεωρείται ότι βρίσκεται σε ύφεση όταν ο βαθμός DAS είναι μικρότερος του 2,6. Τα κριτήρια κριτήρια DAS, ως τρόπος εκτίμησης

της ενεργότητας της νόσου στην ΨΑ, έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες με βιολογικούς παράγοντες, όπου έχει φανεί η υψηλή ειδικότητά τους. Επίσης η υψηλή αυτή ειδικότητα των εν λόγω κριτηρίων, έχει αποδειχθεί και μέσα από μια μετα-ανάλυση όλων των στοιχείων, από τις μελέτες φάσης II με infliximab και etanercept, η οποία παρουσιάστηκε από το OMERACT-7.

5.3 Εκτίμηση αξονικής προσβολής

Η αξονική προσβολή έχει αναφερθεί στο 51% των ασθενών με ΨΑ [278]. Ιερολαγονίτιδα έχει αναφερθεί περίπου στο ¼ των ασθενών σε διάφορες μελέτες [202, 205, 207]. Παρόλα αυτά, σε μια μελέτη 221 ασθενών, όλοι με ακτινογραφίες λεκάνης/ισχίων, η προσβολή των ιερολαγονίων σημειώθηκε στο 78% [266]. Σε αντίθεση με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα όπου η αξονική προσβολή είναι παρούσα σε όλους τους ασθενείς και τείνει να είναι πιο επίμονη στην ένταση και στα απεικονιστικά ευρήματα, η αξονική προσβολή της ΨΑ είναι λιγότερο επίμονη.

Λόγω του γεγονότος αυτού, οι τρέχουσες μελέτες με βιολογικούς παράγοντες έχουν στρατολογήσει ασθενείς με ενεργό περιφερική νόσο και δεν έχουν αποπειραθεί να εκτιμήσουν αξονική προσβολή, αν και σε προηγούμενη μελέτη από τον Clegg [266] έγινε προσπάθεια εκτίμησης του άλγους στον αξονικό σκελετό, μέσω του δείκτη σπονδυλικής προσβολής Douglas [279].

Η ομάδα εργασίας εκτίμησης της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis) έχει προτείνει τη χρήση μιας σειράς παραμέτρων έκβασης της νόσου, σχετικά με την αξονική προσβολή στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Οι παράμετροι αυτοί περιλαμβάνουν τον δείκτη ενεργότητας της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [280], τον δείκτη λειτουργικότητας της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Function Index) [281], και τον δείκτη μετρολογίας της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [282]. Η ομάδα εργασίας ASAS, έχει αναπτύξει έναν δείκτη ανταπόκρισης, τον ASAS 20, 50 και 70, βασισμένο σε προαναφερθείσες παραμέτρους και σε κλίμακες εκτίμησης των ασθενών για χρήση του δείκτη αυτού σε μελέτες αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας. Όμως, δεν είναι βέβαιο αν τα όργανα αυτά εκτίμησης θα δράσουν ικανοποιητικά στην ψωριασική αρθρίτιδα.

Υπάρχει μια σειρά δυσκολιών στην εκτίμηση της αξονικής προσβολής στην ΨΑ σε κλινικές μελέτες. Όπως αναφέρθηκε, η ΨΑ εμφανίζεται λιγότερο συχνά και με μεγαλύτερη ποικιλία στην έκφραση από αυτή που παρουσιάζεται στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Σε έναν ασθενή μεγαλύτερης ηλικίας, είναι πιο δύσκολο να διακρίνουμε τον πόνο λόγω εκφυλιστικών αλλοιώσεων, από τον πόνο φλεγμονώδους αιτιολογίας (ακόμη και με απεικονιστικές μεθόδους). Επομένως, αυτές οι παράμετροι δεν έχουν αποπειραθεί στις περισσότερες πρόσφατες μελέτες.

5.4 Ενθεσίτιδα

Η ενθεσίτιδα είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό γνώρισμα της ΨΑ που διακρίνεται από φλεγμονή στα σημεία πρόσφυσης των τενόντων, των συνδέσμων και των αρθρικών καψών στο οστό. Οι πιο συχνές περιοχές προσβολής, περιλαμβάνουν κυρίως την πρόσφυση του Αχιλλείου τένοντα στον ταρσό, τις προσφύσεις των συνδέσμων στη λεκάνη και στα οστά του θώρακα και της σπονδυλικής στήλης. Στις ΣΠΑ γενικά, έχουν αναπτυχθεί δύο παράμετροι εκτίμησης ενθεσίτιδας:

1. ο δείκτης Mander (Mander Index) [283]
2. ο δείκτης Μάαστριχτ, βαθμολόγησης της ένθεσης στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score) [284].

Ο δείκτης Mander αφορά 66 περιοχές, ενώ ο δείκτης MASES αντιπροσωπεύει ένα άθροισμα δεκατριών εκ των πιο ειδικών και ευαίσθητων περιοχών που προέρχονται από τον δείκτη Mander. Ο δείκτης MASES είναι ο πιο εύχρηστος από τους δύο αλλά δεν έχει ακόμη χρησιμοποιηθεί ευρέως σε μελέτες ΨΑ.

5.5 Δακτυλίτιδα

Η δακτυλίτιδα χαρακτηρίζεται από τη διόγκωση ενός ολόκληρου δακτύλου και αντιπροσωπεύει έναν συνδυασμό υμενίτιδας και φλεγμονής των σημείων πρόσφυσης των τενόντων και των συνδέσμων. Συμβαίνει περίπου στους μισούς ασθενείς με ΨΑ. Ένα απλό σύστημα ποσοτικής εκτίμησης σε μια κλίμακα 0-3 έχει χρησιμοποιηθεί σε κάποιες μελέτες στην ΨΑ.

5.6 Ποιότητα Ζωής

Οι παράμετροι εκτίμησης της ποιότητας ζωής μπορούν είτε να αφορούν πολλαπλές νόσους είτε να είναι ειδικές και να έχουν αναπτυχθεί για μία και μοναδική νόσο. Ένα παράδειγμα της πρώτης κατάστασης είναι η συνοπτική φόρμα 36, για τη μελέτη νόσων, SF-36 (Medical Outcomes Study Short Forms) [285]. Το ερωτηματολόγιο αυτό που απαντάται από τον ίδιο τον ασθενή, εκτιμά οκτώ τομείς του επιπέδου υγείας: τη λειτουργικότητα της φυσικής κατάστασης, τον πόνο, τη ζωτικότητα, το επίπεδο κοινωνικότητας, το επίπεδο ψυχικής κατάστασης, το επίπεδο γενικής υγείας καθώς επίσης και τους περιορισμούς λόγω της φυσικής και συναισθηματικής κατάστασης του ασθενούς. Η συνοπτική αυτή φόρμα SF-36, έχει χρησιμοποιηθεί σε διάφορες μελέτες ρευματολογικών νοσημάτων και έχει επικυρωθεί και για την ΨΑ [286, 287].

Τα όργανα εκτίμησης της επίδρασης της νόσου στους ασθενείς AIMS και AIMS 2 (Arthritis Impact Measurement Scales) [288, 289], προσδιορίζουν την καθημερινή ή μη ευεξία των ασθενών σε σωματικό, συναισθηματικό και κοινωνικό επίπεδο, και χρησιμοποιούνται και στην ΨΑ.

Επιπλέον, το όργανο εκτίμησης της ποιότητας της ζωής PsAQoL (Psoriatic Arthritis Quality of Life), το πρώτο όργανο που δημιουργήθηκε ειδικά για την ΨΑ, έχει δείξει και αξιοπιστία και εγκυρότητα [290], αλλά δεν έχει ακόμη χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες.

Το ερωτηματολόγιο εκτίμησης της υγείας HAQ (Health Assessment Questionnaire) που αρχικά αναπτύχθηκε για να εκτιμηθεί η ανικανότητα στην ΡΑ, εστιάζοντας στην φυσική ανικανότητα και στον πόνο, έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε μελέτες φλεγμονωδών αρθρίτιδων μεταξύ των οποίων και η ΨΑ. Το ερωτηματολόγιο HAQ έχει τροποποιηθεί για τις σπονδυλοαρθροπάθειες, με τρόπο ώστε να περιλαμβάνει το HAQ για την αξονική προσβολή (HAQ-S) [291] ενώ επίσης υπάρχει και μια περαιτέρω τροποποίηση για ασθενείς με ψωρίαση (HAQ-SK) [292, 293].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

6.1 Απλή Ακτινογραφία

Χαρακτηριστικές ακτινογραφικές αλλοιώσεις στην ΨΑ περιλαμβάνουν αρθρικές διαβρώσεις, στένωση του μεσάρθριου διαστήματος, οστικό πολλαπλασιασμό (περιαρθρική και αξονική περιοστίτιδα), οστεόλυση (που περιλαμβάνει την αλλοίωση “μολύβι σε κύπελλο”) καθώς επίσης και ακρο-οστεόλυση, αγκύλωση και σπονδυλίτιδα (Εικόνες 18, 19, 20) [294].

Σε αντίθεση με την ΡΑ, η αρθρική προσβολή στην ΨΑ είναι συνήθως ασύμμετρη και πιθανώς ολιγοαρθρική.

Αν και οι διαβρωτικές αλλοιώσεις στην πρώιμη ΨΑ είναι περιφερικές, καθώς η νόσος εξελίσσεται γίνονται με όλο και πιο ανώμαλα όρια λόγω της περιοστικής οστεοπαραγωγής πλησίον των διαβρώσεων. Σε σοβαρές περιπτώσεις, οι διαβρώσεις μπορεί να εξελιχθούν στην αλλοίωση γνωστή ως “μολύβι σε κύπελλο” ή οστεόλυση [295, 296].

Οι αλλοιώσεις αυτές είναι τυπικές της παραμορφωτικής ψωριασικής αρθρίτιδας (mutilans). Ασύμμετρες διαβρώσεις μπορεί να είναι ορατές ακτινογραφικά στα οστά του καρπού, στις μετακαρποφαλαγγικές (ΜΚΦ), στις εγγύς μεσοφαλαγγικές (ΕΜΦ) αλλά και στις άπω μεσοφαλαγγικές (ΑΜΦ) αρθρώσεις. Πρέπει πάντως να τονιστεί ότι οι ΑΜΦ αρθρώσεις είναι συχνά οι πρώτες που προσβάλλονται. Η παρουσία διαβρώσεων στις ΑΜΦ αρθρώσεις παρέχει ευαίσθητα αλλά και ειδικά ακτινογραφικά ευρήματα προς την κατεύθυνση της διάγνωσης ΨΑ. Επιπλέον, τα χέρια τείνουν να προσβάλλονται πιο συχνά από ότι τα πόδια, με ένα κλάσμα συχνότητας της τάξεως του 2:1 [297].

Διαβρώσεις και οστικός πολλαπλασιασμός στα πόδια συχνά συμβαίνει σε μεσοφαλαγγικές και μεταταρσοφαλαγγικές αρθρώσεις. Η μεσοφαλαγγική άρθρωση του μεγάλου δακτύλου είναι αυτή που συχνά προσβάλλεται. Περιοστική και ενδοοστική οστεοπαραγωγή μπορεί να αυξήσει τη ραδιοπυκνότητα μιας ολόκληρης φάλαγγας και στην περίπτωση σημαντικής οστεοπαραγωγής μπορεί να καταλήξει στον σχηματισμό φάλαγγας εν είδει ελεφαντοστού. Το εύρημα αυτό αποτελεί ένα μοναδικό και ειδικό

ακτινολογικό εύρημα στην ΨΑ, αλλά δεν είναι συχνό. Άλλα ευρήματα τυπικά της ΨΑ αποτελούν το οίδημα μαλακών ιστών ολόκληρων δακτύλων (στην περίπτωση δακτυλίτιδας).



Εικόνα 18. Ακτινογραφία άκρου ποδός σε ασθενή με ψωριασική αρθρίτιδα. Παρατηρούμε περιαρθρική οστεοπενία, διαβρώσεις συνοδευόμενες από οστεοπαραγωγή (στην μεσοφαλαγγική άρθρωση μεγάλου δακτύλου). Επίσης παρατηρούμε οίδημα και περιοστίτιδα στην 2η εγγύς φαλαγγική άρθρωση.

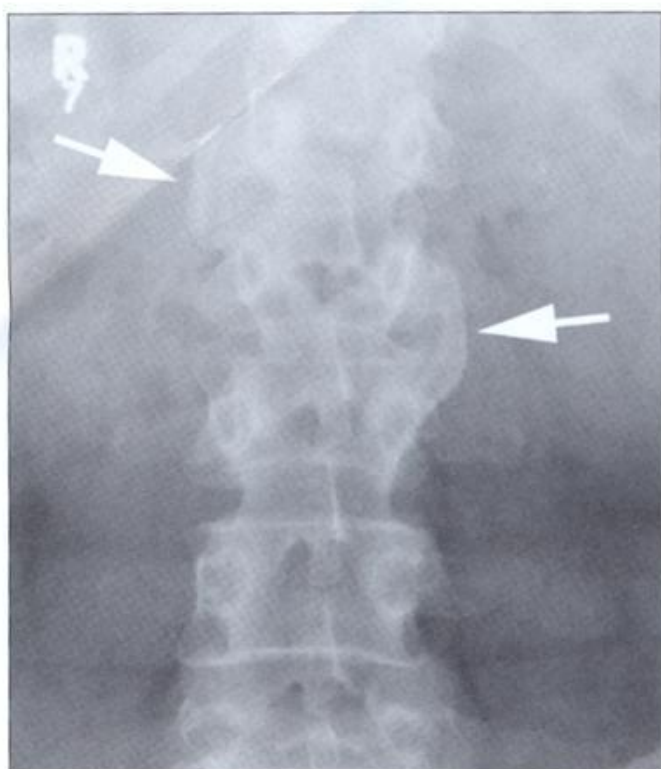


Εικόνα 19. “Sausage-like” οίδημα του 1^{ου}, 2^{ου} και 4^{ου} δακτύλου. Επίσης παρατηρούνται εκτεταμένες διαβρώσεις (που δημιουργούν την εικόνα αύξησης του μεσαρθρίου διαστήματος) στον αντίχειρα, στη 2^η ΑΦΦ και στην 4^η ΕΦΦ.



Εικόνα 20. Διαβρώσεις στις ΜΚΦ αρθρώσεις ασθενούς με ΨΑ (βέλη) συνοδευόμενες από οστεοπαραγωγή, η οποία προσδίδει στις αλλοιώσεις μια “ξεφτισμένη” εμφάνιση.

Η σπονδυλίτιδα αποτελεί ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της ΨΑ και μπορεί να είναι κάποιες φορές δύσκολο να διακριθεί από την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ακτινογραφικά (Εικόνα 21). Συνδεσμοφύτα μπορεί να παρουσιαστούν και στην ΨΑ, -όχι μόνο στην ΑΣ- αλλά στην ΨΑ μπορεί να είναι παρασπονδυλικά και να μην εμφανίζονται σε διαδοχικούς σπονδύλους. Αλλοιώσεις λαμβάνουν χώρα στην επιφάνεια των σπονδύλων και σχηματίζονται συνδεσμοφύτα στα σημεία των διαβρώσεων ή στον παρακείμενο μαλακό ιστό.



ΕΙΚΟΝΑ 21. Ασύμμετρη παρασπονδυλική οστεοποίηση σε πολλαπλά επίπεδα στην οσφυϊκή μοίρα ασθενούς με ψωριασική αρθρίτιδα (βέλη).

Άλλα χαρακτηριστικά ευρήματα στην σπονδυλίτιδα της ΨΑ είναι το ατλαντοαξονικό υπεξάρθρημα, η αγκύλωση των αποφύσεων και η οστεοποίηση των συνδέσμων [294, 298, 299].

Ιερολαγονίτιδα έχει αναφερθεί σε ένα ποσοστό περίπου 25% των ασθενών με ΨΑ σε δύο διαφορετικές μελέτες [202, 205]. Όμως, σε μια τρίτη μελέτη 221 ασθενών όπως

αναφέρθηκε από τον Clegg και τους συνεργάτες του το ποσοστό αυτό ανέβηκε στο 78% των ασθενών [300].

Συχνά η προσβολή των ιερολαγονίων είναι μονόπλευρη.

Ασθενείς που πάσχουν από ΨΑ με αξονική προσβολή και αρθρίτιδα περιφερικών αρθρώσεων, πιθανώς να έχουν πιο συχνές και πιο έντονες περιφερικές αλλοιώσεις, όπως φαίνεται από τη μελέτη του Taccari [301].

6.2 Απεικόνιση με Μαγνητικό Συντονισμό

Η απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό (MRI) ολοένα και πιο πολύ χρησιμοποιείται για την οπτικοποίηση των αρθρώσεων, αλλά η κλινική του χρήση περιορίζεται στην εκτίμηση της ΡΑ [302]. Η MRI μπορεί να βοηθήσει στην αποσαφήνιση παθογενετικών μηχανισμών της αρθρίτιδας, στην εκτίμηση δομικών βλαβών και στην παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου [303-305].

6.2.1 Δομικές βλάβες και υμενίτιδα στις αρθρώσεις των χειρών

Οι περισσότερες μελέτες με MRI χειρός στην ΨΑ έχουν αναδείξει τις οστικές αλλοιώσεις ως σημάδι δομικής βλάβης και την πρόσληψη σκιαγραφικού (γαδολινίου) από την μεμβράνη του υμένα ως ένα δείκτη ενεργότητας της νόσου. Η πλειονότητα των μελετών συνέκρινε ευρήματα στην ΨΑ με εκείνα στην ΡΑ (που θεωρείται η νόσος “αναφοράς”). Το πρώτο άρθρο σχετικά με το θέμα εκδόθηκε το 1995 από τον Jentis και τους συνεργάτες του [306], όπου και περιέγραψε τα περισσότερα από τα ευρήματα της ΨΑ. Οι μικρές αρθρώσεις των άκρων χειρών (7 ΕΦΦ και 6 ΜΚΦ) 16 ασθενών με οροαρνητική σπονδυλοαρθροπάθεια (13 ασθενείς με ΨΑ και 3 με αντιδραστική αρθρίτιδα) συγκρίθηκαν με εκείνες 16 ασθενών με ΡΑ. Καμιά διαφορά δεν παρατηρήθηκε στην ποσότητα πρόσληψης σκιαγραφικού μεταξύ των δύο καταστάσεων, καταδεικνύοντας ότι η σοβαρότητα της υμενίτιδας είναι παρόμοια.

Οι 6 από τους 13 ασθενείς με ΨΑ είχαν εξωκαψική πρόσληψη, ένα εύρημα που μεταγενέστερα θεωρήθηκε τυπικό της ΨΑ [307]. Όμως, η εξωκαψική πρόσληψη είναι κυρίως ποσοτική παρά ποιοτική γιατί μπορεί περιστασιακά να αποτελέσει εύρημα στην ΡΑ και σε πολλές παθήσεις του συνδετικού ιστού [308].

Στην μελέτη του Gionagnoni βρέθηκε ότι το οστικό οίδημα ήταν παρόν στο 43% των 28 ασθενών με ΨΑ και συχνά συνδυάζονταν με έντονο οίδημα των περιαρθρικών ιστών. Περαιτέρω μελέτες έχουν δείξει ότι το οστικό οίδημα ήταν παρόν σε 17% εκ των 25 ασθενών με οροαρνητική σπονδυλοαρθροπάθεια 8 εκ των οποίων είχαν ΨΑ [309].

Σε αντίθεση λοιπόν με την ΡΑ, το οστικό οίδημα δεν δείχνει να “προβλέπει” την εμφάνιση των διαβρώσεων σε ασθενείς με ΨΑ. Η ενεργητικότητα της αρθρικής μεμβράνης μπορεί να αξιολογηθεί με τη βοήθεια MRI δυναμικής αντίθεσης (dynamic contrast enhanced MRI, DCE) μια τεχνική που εκτιμά την εξαρτώμενη από το χρόνο διάχυση του γαδολινίου στο φλεγμονώδη αρθρικό υμένα. Συγκεκριμένα, η ποσότητα νεοαγγείωσης και αγγειοδιαστολής (δύο δείκτες ενεργότητας φλεγμονής) μπορεί να υπολογιστεί [310].

Σε μια προσπάθεια να χρησιμοποιηθεί στην ΨΑ το σύστημα βαθμολόγησης με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού στη ΡΑ (Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Scoring, RAMRIS) [311], αρθρώσεις δακτύλων χεριών από 10 ασθενείς με ΨΑ βαθμολογήθηκαν από 4 εξεταστές για:

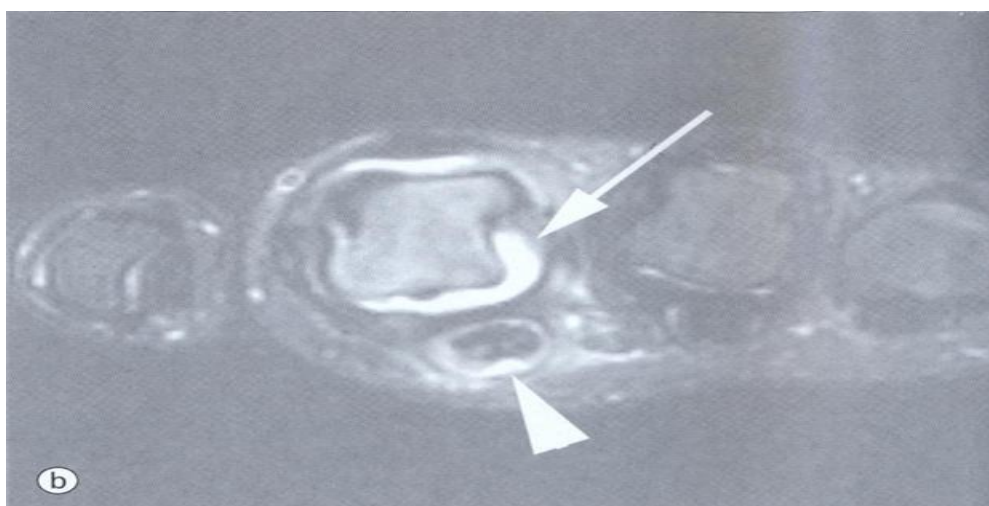
- i. οστικές διαβρώσεις
- ii. οστικό οίδημα
- iii. υμενίτιδα
- iv. τενοντίτιδα, και
- v. εξωκαψικά ευρήματα φλεγμονής (περιλαμβανομένης της ενθεσίτιδας).

Το αποτέλεσμα ήταν ότι η αξιοπιστία της βαθμολόγησης ήταν μέτρια προς υψηλή για οστικό οίδημα και διαβρώσεις, αλλά χαμηλή σχετικά με την φλεγμονή μαλακών ιστών.

Επιπροσθέτως, σε μια πρόσφατη μελέτη 13 ασθενών με ΨΑ [312], μεταξύ της συμβατικής μεθόδου απλής ακτινογραφίας, του MRI και της υπερηχοτομογραφίας (US), η πρώτη τεχνική ήταν η καλύτερη στην ανίχνευση διαβρώσεων με την US να έρχεται δεύτερη. Πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι η υμενίτιδα ανιχνεύεται καλύτερα με την MRI.



Εικόνα 22.



Εικόνα 23.

Μαγνητική απεικόνιση δακτύλου ασθενούς με ψωριασική αρθρίτιδα σε οβελιαία (Εικόνα 22) και εγκάρσια (Εικόνα 23) διατομή με καταπίεση του λίπους. Και στις δύο τομές αναδεικνύονται αλλοιώσεις στη μετακάρποφαλαγγική άρθρωση (βέλος) καθώς και τενοντοϋμενίτιδα των καμπτήρων τενόντων.

6.2.2 Δακτυλίτιδα

Η δακτυλίτιδα ή το “λουκανικοειδές” δάκτυλο, είναι ένα διάχυτο επώδυνο οίδημα σε ολόκληρο το δάκτυλο χεριού ή ποδιού [313].

Με τη βοήθεια της MRI [314, 315] , τουλάχιστον τέσσερις αλλοιώσεις έχουν περιγραφεί ως πιθανές αιτίες δακτυλίτιδας:

1. τενοντοϋμενίτιδα των καμπτήρων μυών
2. οίδημα μαλακών ιστών
3. υμενίτιδα αρθρώσεων
4. ενθεσίτιδα

Το πιο πιθανό είναι ότι τα ευρήματα αυτά συνυπάρχουν αλλά ίσως σε κάποιους ασθενείς να επικρατεί κάποιο περισσότερο από τα υπόλοιπα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

7.1 Παραδοσιακές θεραπείες για την Ψωριασική Αρθρίτιδα

I. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)

Τα ΜΣΑΦ, συχνά χρησιμοποιούμενα ως πρώτη μορφή θεραπείας, παρέχουν μόνο συμπτωματική ανακούφιση [316-320]. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι περιστασιακά τα ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσουν έξαρση της ψωρίασης [321]. Η σελεκοξίμπη μπορεί να προσφέρει κάποια άμεση συμπτωματική ανακούφιση, αλλά δεν παύει να έχει μικρό μόνο όφελος μετά από δώδεκα εβδομάδες θεραπείας [322].

II. Κορτικοστεροειδή

Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες συστηματικής ή ενδοαρθρικής χορήγησης κορτικοστεροειδών στην ΨΑ, όμως περίπου το 15% των ασθενών που έχουν πάρει μέρος σε πολυκεντρικές μελέτες με βιολογικούς παράγοντες έπαιρναν κάποια μορφή κορτικοστεροειδών. Συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών περιστασιακά χρειάζεται σε σοβαρές εξάρσεις αρθρίτιδας. Η διακοπή της χρήσης κορτικοστεροειδών έχει συνδεθεί με αναζωπύρωση της ψωρίασης. Από την άλλη, η χρήση ενδοαρθρικής χορήγησης κορτικοστεροειδών είναι ευρέως διαδεδομένη και πολλές φορές αποτελεί σημαντική μορφή θεραπείας, κυρίως σε επίμονες μονο-ή ολιγοαρθρίτιδες.

III. Σουλφασαλαζίνη

Η σουλφασαλαζίνη έχει μια μέτρια επίδραση στην βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων στην περιφερική προσβολή της νόσου και συνήθως αποτελεί το πρώτο χρησιμοποιούμενο τροποποιητικό αντιρευματικό φάρμακο της νόσου [181, 266, 323-327]. Περίπου 1/3 των ασθενών μπορεί να υποφέρει από παρανέργειες όπως γαστρεντερικές διαταραχές, ζάλη, ηπατοτοξικότητα κτλ. Η σουλφασαλαζίνη είναι αναποτελεσματική για τη θεραπεία της αξονικής προσβολής [327] και οι μελέτες δεν είναι επαρκείς όσον αφορά την αποτελεσματικότητά της εναντίον της ενθεσίτιδας και της δακτυλίτιδας.

IV. Μεθοτρεξάτη

Αν και η μεθοτρεξάτη ως τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο συνήθως χρησιμοποιείται στην ΨΑ και στην ψωρίαση, υπάρχει έλλειψη μελετών με πληθυσμούς ελέγχου, σε κάθε μια από τις δύο παραπάνω καταστάσεις [328-330]. Πιο πρόσφατες αποδείξεις για πιθανά μακροπρόθεσμα οφέλη από τη χρήση μεθοτρεξάτης προέρχονται από μια προοπτική μελέτη παρακολούθησης [331]. Οι προσβεβλημένες αρθρώσεις βελτιώθηκαν περισσότερο και η ακτινολογική εξέλιξη ήταν μικρότερη στην μελέτη παρακολούθησης μεταξύ των ετών 1994 έως 2004, συγκρινόμενη με εκείνη που πραγματοποιήθηκε μεταξύ των ετών 1978 έως 1993 (στην πιο πρόσφατη μελέτη στους ασθενείς είχε χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση μεθοτρεξάτης και είχαν μικρότερη διάρκεια νόσου). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι έγκαιρη έναρξη θεραπείας με υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης μπορεί να επιφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα στην καταπολέμηση της νόσου.

V. Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη είναι ένα αποτελεσματικό φάρμακο για την ψωρίαση του δέρματος, αλλά λιγότερο για την ΨΑ, κυρίως λόγω της νεφρικής τοξικότητας στη χρόνια χρήση. Η κυκλοσπορίνη εμφανίζεται να υπερέχει στην αποτελεσματικότητα της σουλφασαλαζίνης [332] και έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με την μεθοτρεξάτη, αλλά συνολικά μεγαλύτερη τοξικότητα [333].

VI. Λεφλουνομίδη

Μια τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη σε 191 ασθενείς με ενεργό ψωρίαση και ΨΑ (τουλάχιστον 3 ευαίσθητες και 3 οίδηματώδεις αρθρώσεις), ανέδειξε αποτελεσματικότητα για την λεφλουνομίδη στη βελτίωση κλινικών συμπτωμάτων της αρθρίτιδας και δευτερογενώς στη βελτίωση της ανικανότητας και της δερματικής ψωρίασης [334].

Οι πιο συχνές παρενέργειες της λεφλουνομίδης είναι διάρροια, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, γριπώδης συνδρομή και κεφαλαλγία.

VII. Άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs)

Τα περισσότερα εκ των DMARDs που χρησιμοποιούνται στην ΡΑ, περιστασιακά χρησιμοποιούνται και στην ΨΑ, αν και δεν υπάρχουν αρκετές ελεγχόμενες μελέτες. Μια πρόσφατη συστηματική μελέτη και μεταανάλυση που πραγματοποιήθηκε [335] κατέδειξε ότι ο χρυσός, η σουλφασαλαζίνη, η λεφλουνομίδη και οι αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης του όγκου-α (αντι-TNFα) είναι αποτελεσματικοί.

Ο λόγος αποτελεσματικότητας προς τοξικότητα είναι υψηλότερος με τους TNFα αναστολείς (ακολουθούν η λεφλουνομίδη, ο χρυσός και η σουλφασαλαζίνη). Όσον αφορά άλλους παράγοντες, μικρές μελέτες χρήσης του μυκοφενολικού οξέος στην ΨΑ έχουν διαφανεί ελπιδοφόρες [336].

7.2 Σύγχρονες θεραπείες για την Ψωριασική Αρθρίτιδα

Οι συμβατικές θεραπείες είναι χρήσιμες για την περιφερική αρθρίτιδα, αλλά έχουν αποδειχθεί αναποτελεσματικές στην αξονική προσβολή της νόσου. Η μεγάλη πρόοδος στην θεραπεία της ΨΑ, περιλαμβάνει την ανάπτυξη βιοθεραπευτικών φαρμάκων (μεταξύ των οποίων και τους αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης του όγκου-α, αντι-TNFα). Η αποτελεσματικότητα των διαφόρων παραγόντων συγκρίνεται στον Πίνακα 15.

Table 1. Drugs used to treat psoriatic arthritis and efficacy in peripheral and axial disease.

	Efficacy	
	Peripheral Arthritis	Axial Disease
Antiinflammatory drugs		
Conventional NSAID	+	+
Corticosteroids:		
Local	++	++
Systemic	+/-	+/-
Disease-modifying drugs		
Sulfasalazine / mesalazine	+ / ++	-
Methotrexate	+ / ++	-
Infliximab	++ / +++	++ / +++
Etanercept	++ / +++	++ / +++
Adalimumab	++ / +++	++ / +++

-: none; +: mild; ++: moderate; +++: good.

NSAID: nonsteroidal antiinflammatory drugs.

Πίνακας 15. Αποτελεσματικότητα των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην ψωριασική αρθρίτιδα.

7.3 Αντι-TNFα παράγοντες

Η αντι-TNFα θεραπεία έχει φανεί αποτελεσματική στη PA [337, 338] και στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΦΝΕ) [339]. Ο TNFα είναι μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που έχει ανιχνευθεί στο φλεγμαίνων βλεννογόνο του εντέρου σε ασθενείς με χρόνια ΦΝΕ και στον αρθρικό υμένα των ιερολαγονίων αρθρώσεων σε ασθενείς με σπονδυλοαρθροπάθεια (περιλαμβανομένης της ΨΑ).

Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν ότι η αντι-TNFα θεραπεία που στοχεύει στην εξουδετέρωση του μορίου TNF μπορεί να είναι αποτελεσματική στην ΨΑ. Οι κύριοι βιολογικοί παράγοντες που στοχεύουν στον TNFα είναι το χιμαιρικό (ποντικίσιο/ανθρώπινο) μονοκλωνικό IgG₁ αντίσωμα, infliximab, (Remicade) και ο διαλυτός TNF υποδοχέας etanercept, (Enbrel). Από το 2008, ο οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ έχει επίσης εγκρίνει το adalimumab, (Humira), ένα ανασυνδυασμένο ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα για τη θεραπεία των σπονδυλοαρθροπαθειών.

Και οι τρεις παρούσες θεραπείες έχουν μελετηθεί σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με ΨΑ μέσω των οποίων έχει διαφανεί η αποτελεσματικότητα και το προφίλ ασφαλείας αυτών.[267, 340-344]. Δρουν ταχέως και έχουν σημαντική επίδραση σε όλες τις παραμέτρους ενεργότητας της νόσου, με ή χωρίς ταυτόχρονη αγωγή με κάποιο DMARD. Επίσης η χορήγηση των φαρμάκων αυτών μειώνει την εξέλιξη της αρθρικής βλάβης για διάστημα άνω των 2 ετών. Δείκτες λειτουργικότητας και ποιότητας ζωής επίσης βελτιώθηκαν σημαντικά σε όλες τις μελέτες. Και οι τρεις θεραπείες είναι αποτελεσματικές αναφορικά με τις δερματικές αλλοιώσεις [345]. Σε ασθενείς με προσβολή των περιφερικών αρθρώσεων, η έναρξη θεραπείας με αντι-TNF παράγοντα θα πρέπει να συστήνεται μετά την αποτυχία με τουλάχιστον ένα παραδοσιακό DMARD. Επιπροσθέτως, όπως ισχύει για τους ασθενείς με PA και ΑΣ, έτσι και στην ΨΑ, ασθενείς που έχουν αποτύχει σε έναν εκ των αντι-TNF παραγόντων (είτε λόγω αναποτελεσματικότητας είτε λόγω παρενεργειών) μπορούν να ωφεληθούν με την αλλαγή σε κάποιο άλλο αναστολέα του TNFα [346].

Το infliximab συνδέεται άμεσα τόσο στο κυκλοφορηθέν όσο και στο μεμβρανικό TNF-α μόριο, ενώ το etanercept συνδέεται στο διαλυτό κυκλοφορηθέν TNF-α. Πλέον υπάρχουν θετικά στοιχεία υπέρ της αποτελεσματικότητας του infliximab και του etanercept στη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας. Ο Van den Bosch [347] εκτίμησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε 21 ασθενείς με ενεργό ΣπΑ (10 ασθενείς με ΑΣ, 9 με ΨΑ και 2 ασθενείς με αδιαφοροποίητη ΣπΑ). Ήταν μια πιλοτική ανοικτή μελέτη από ένα κέντρο διάρκειας 12 εβδομάδων κατά την οποία οι ασθενείς έλαβαν infliximab σε δόση 5mg/kgg σωματικού βάρους στις εβδομάδες 0,2 και 6. Κατά τη διάρκεια της μελέτης

εκτιμήθηκαν κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι. Τελικά, η θεραπεία με infliximab κατέληξε σε μια ταχεία, σημαντική και εμμένουσα βελτίωση, τόσο αναφορικά με την αξονική όσο και με την περιφερική προσβολή των αρθρώσεων.

Επιπλέον, σε ασθενείς με ΨΑ και σοβαρή ψωρίαση, και άλλες μελέτες έχουν καταδείξει την αποτελεσματικότητα του infliximab τόσο στη δερματική όσο και στην αρθρική νόσο [348-350].

Ο Mease σε μια μελέτη ασθενών με ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα που έλαβαν etanercept για διάστημα 12 εβδομάδων έδειξε ότι το etanercept είναι ασφαλές και αποτελεσματικό στην βραχεία θεραπεία ασθενών με ΨΑ και ψωρίαση [267, 340].

Το adalimumab είναι ο τρίτος αντι-TNFα βιολογικός παράγοντας και εγκρίθηκε για τη θεραπεία των σπονδυλοαρθροπαθειών μετά το infliximab και το etanercept. Η αποτελεσματικότητά του φάνηκε μέσα από διάφορες μελέτες όπως αυτή του Alonso Ruiz [351] κατά την οποία ελέγχθηκαν 7.087 ασθενείς από 13 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που πήραν θεραπεία με αντι-TNFα βιολογικούς παράγοντες (infliximab, etanercept, adalimumab).

Πρόσφατα, ακόμη ένα όπλο προστέθηκε στη θεραπευτική φαρέτρα για την αντιμετώπιση της ΨΑ- το ανθρώπινο IgG1k αντι-TNF αντίσωμα Golimumab (GLM). Η χορήγησή του μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε ενδοφλεβίως είτε υποδορίως. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του εκτιμάται περί τις 3 εβδομάδες παρέχοντας έτσι το πλεονέκτημα της μη συχνής χορήγησης (μηνιαία χορήγηση) συγκριτικά με τους άλλους υποδόριους TNF ανταγωνιστές. Σε μία πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη αναδείχθηκε η σημαντική βελτίωση τόσο στην αρθρική όσο και στη δερματική προσβολή ασθενών με ΨΑ [352]. Εν κατακλείδι, το GLM με τα έως τώρα δεδομένα φαίνεται πως αποτελεί μια αποτελεσματική εναλλακτική θεραπεία που προστίθενται στους υπάρχοντες τρεις αναστολείς του αντι-TNF.

Άλλοι βιολογικοί παράγοντες (σε μικρότερες μελέτες) που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι το alefacept, ανθρώπινη πρωτεΐνη έναντι T-κυττάρων, το efalizumab, μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι T-κυττάρων και το abatacept -ανασυνδυασμένη ανθρώπινη πρωτεΐνη που μπλοκάρει τον υποδοχέα CD₂₈ στα T-κύτταρα τροποποιώντας αποτελεσματικά τη διήθηση κυττάρων στην υμένα, καθώς και μειώνοντας προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η IL-6. Κάποιοι από αυτούς τους παράγοντες εμφανίζονται ως πιο αποτελεσματικοί στην ψωρίαση και επομένως να περιοριστούν στην αντιμετώπιση των δερματικών εκδηλώσεων της πάθησης αυτής [353-356].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Από ότι γνωρίζουμε δεν υπάρχουν ενδεδειγμένες μελέτες που να περιγράφουν την κλινική, ορολογική, ακτινολογική εικόνα καθώς και την έκβαση των ασθενών με ΣΠΑ.

Για τον λόγο αυτό ο σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν να μελετήσουμε ασθενείς με ΣΠΑ που παρακολουθούμε στην Ρευματολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και πιο συγκεκριμένα :

- 1) Να περιγραφούν - σε ασθενείς με ΑΣ σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης και σε ασθενείς με ΨΑ σύμφωνα με τα ευρωπαϊκά κριτήρια (ESSG)- τα κλινικά μοντέλα και οι εκδηλώσεις των ανωτέρω νόσων στη Βορειοδυτική Ελλάδα.
- 2) Να διερευνηθεί η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και οι λόγοι διακοπής της θεραπείας με αντι-TNFα βιολογικούς παράγοντες σε μια ανοιχτή μελέτη παρακολούθησης διάρκειας 5 ετών που πραγματοποιήθηκε στο ρευματολογικό μας κέντρο.
- 3) Να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα, η τοξικότητα και οι αιτίες διακοπής του infliximab κατά τη μακροχρόνια αγωγή με infliximab σε μια ανοιχτή μελέτη παρακολούθησης σε ασθενείς με ενεργό ΑΣ διάρκειας 6 ετών. Επίσης, μιας και δεν υπάρχουν ακόμη επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους που ενέχουν οι θεραπείες με anti-TNFα παράγοντες στην εγκυμοσύνη, περιγράψαμε άρρενες ασθενείς με ΑΣ που ήταν σε αγωγή με infliximab και οι οποίοι τεκνοποίησαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους.
- 4) Τέλος, στη μελέτη αυτή εξετάσαμε την οστική πυκνότητα καθώς και τη σωματική σύσταση ασθενών με ΑΣ, έτσι ώστε να καθορίσουμε την επίδραση της νόσου στην οστική απώλεια και στη σύνθεση των μαλακών ιστών ολόκληρου του σώματος. Επίσης, μελετήσαμε και τον καθορισμό της συσχέτισης της οστικής πυκνότητας και της οστικής σύνθεσης με παραμέτρους ενεργότητας της νόσου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

I. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΠΑ ΣΤΗ ΒΔ ΕΛΛΑΔΑ

Πληθυσμός Ασθενών

Στη μελέτη αυτή πήραν μέρος 400 συνολικά ασθενείς από τα αρχεία της κλινικής μας. Από αυτούς, 146 ασθενείς είχαν ΑΣ και 254 ασθενείς είχαν ΨΑ.

Οι ασθενείς με ΑΣ ήταν απαραίτητο να εκπληρώνουν τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης για την ταξινόμηση της ΑΣ, που προϋποθέτουν την ανεύρεση ακτινολογικά ιερολαγονίτιδας, είτε βαθμού μεγαλύτερου του 2 αμφοτερόπλευρα είτε βαθμού 3 ή 4 ετερόπλευρα και ένα εκ των τριών ακόλουθων κλινικών σημείων:

- 1) Χαμηλή οσφυαλγία και δυσκαμψία διάρκειας περισσότερο από 3 μήνες η οποία βελτιώνεται με την άσκηση αλλά δεν ανακουφίζεται με την κατάκλιση.
- 2) Περιορισμός στην κίνηση στην οσφυϊκή μοίρα σε οβελιαίο και μετωπιαίο επίπεδο.
- 3) Περιορισμός στην θωρακική έκπτυξη σχετικά με την ηλικία και το φύλο.

Οι ασθενείς με ΨΑ ήταν απαραίτητο να εκπληρώνουν τα κριτήρια ESSG για τη διάγνωση της ΨΑ. Τα κριτήρια αυτά αποτελούνται από τα κάτωθι:

Φλεγμονώδης οσφυαλγία ή ασύμμετρη αρθρίτιδα κυρίως των κάτω άκρων

ΣΥΝ ένα από τα παρακάτω:

1. εναλασσόμενο άλγος γλουτών,
2. ιερολαγονίτιδα,
3. ενθεσίτιδα,
4. οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης, ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου,
5. ψωρίαση,
6. ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου,
7. ουρηθρίτιδα ή τραχηλίτιδα ή οξεία διάρροια τον τελευταίο μήνα πριν την εμφάνιση της αρθρίτιδας

Όλοι οι ασθενείς βρίσκονταν σε αγωγή με μια ποικιλία ΜΣΑΦ και τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων.

Κριτήρια Αποκλεισμού

Ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα στους οποίους συνυπήρχαν ψωριασικές αλλοιώσεις κατά την εξέτασή τους, αποκλείονταν από την ομάδα μελετών της ΑΣ. Επιπροσθέτως, ασθενείς με ΨΑ με θετικό ρευματοειδή παράγοντα είτε κατά την προσέλευσή τους στην κλινική μας είτε διεγνωσμένοι με ρευματοειδή παράγοντα κάποια στιγμή στο παρελθόν, επίσης αποκλείονταν από την μελέτη.

Επιπλέον, αποκλείστηκαν οι ασθενείς με αντιδραστική αρθρίτιδα, αρθρίτιδα σχετιζόμενη με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου καθώς και με αδιαφοροποίητη σπονδυλοαρθροπάθεια. Τέλος, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι η συλλογή στοιχείων για τη μελέτη γινόταν αναδρομικά από τα ιατρικά αρχεία των ασθενών, αποκλείστηκαν όσοι ασθενείς δεν είχαν επαρκείς πληροφορίες στον ιατρικό φάκελό τους.

Δημογραφικά Στοιχεία

Γενικά, καταγράφηκαν στοιχεία αναφορικά με την ηλικία, το φύλο, την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων καθώς και τη διάρκεια των συμπτωμάτων της κάθε νόσου. Ως ηλικία έναρξης της νόσου ορίστηκε η χρονική στιγμή του πρώτου συμπτώματος, είτε αφορούσε τον αξονικό σκελετό είτε αφορούσε την προσβολή των περιφερικών αρθρώσεων.

Επίσης καταγράφηκαν στοιχεία αναφορικά με την διάρκεια του ψωριασικού εξανθήματος, αλλά και η πιθανή συσχέτιση μεταξύ δερματικής και αρθρικής προσβολής. Τέλος, η διάρκεια των συμπτωμάτων της κάθε νόσου υπολογιζόταν αφαιρώντας το έτος κατά το οποίο σημειώθηκε το πρώτο σύμπτωμα από το έτος καταγραφής των στοιχείων των ασθενών – δηλαδή το 2009.

Κλινικά Στοιχεία

Καταγράφηκαν όλα τα στοιχεία σχετικά με την φλεγμονώδη οσφυαλγία, την περιφερική αρθρίτιδα, την ύπαρξη εξωαρθρικών εκδηλώσεων όπως η ιριδοκυκλίτιδα, αλλά και την παρουσία ή μη δακτυλίτιδας και αλλοιώσεων των ονύχων. Η επιβεβαίωση της ύπαρξης τωρινής ή προηγούμενης φλεγμονώδους οσφυαλγίας γινόταν εφόσον η συμπτωματολογία επέμενε για τουλάχιστον τρεις μήνες και εάν βελτιωνόταν με την κίνηση και επιδεινώνονταν με την κατάκλιση.

Η περιφερική αρθρίτιδα ορίζονταν ως η παρουσία οίδηματώδους άρθρωσης και/ή ο περιορισμός στην κίνηση σε τουλάχιστον μία περιφερική άρθρωση. Η παρουσία δακτυλίτιδας επιβεβαιώνονταν εφόσον διαπιστώνονταν η ύπαρξη διάχυτου/καθολικού οιδήματος ενός ολόκληρου δακτύλου.

Καταγράφηκαν οι διαφορές στις κλινικές εκδηλώσεις ανάλογα με το φύλο – και για τις δύο νόσους – ανάλογα με την ηλικία έναρξης της νόσου δηλαδή έναρξη πριν την ηλικία των 16 ετών και μετά την ηλικία των 16 ετών – στην ΑΣ – και ανάλογα με τους διάφορους υπότυπους – στην ΨΑ. Οι υπότυποι στην ΨΑ προσδιορίστηκαν σύμφωνα με την ταξινόμηση των Moll και Wright κατά την οποία έχουμε:

1. Ασθενείς με προσβολή κυρίως των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων (ΑΦΦ).
2. Ασθενείς με συμμετρική πολυαρθρίτιδα που ομοιάζει με την ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΣΠ).
3. Ασθενείς με ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα (ΑΟ).
4. Ασθενείς με προσβολή του αξονικού σκελετού (ΣΠΟΝ).
5. Ασθενείς με παραμορφωτική αρθρίτιδα (mutilans).

Ακτινολογικά Στοιχεία

Οι 146 ασθενείς με ΑΣ προσκόμισαν κατά την προσέλευσή τους στην κλινική μας απλές ακτινογραφίες αξονικού σκελετού – δηλαδή αυχενικής και οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης καθώς και ακτινογραφίες ιερολαγονίων αρθρώσεων.

Για τη βαθμολόγηση των ακτινολογικών αλλοιώσεων στους ασθενείς αυτούς, χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score). Ο δείκτης αυτός έχει αποδειχθεί ως η πιο ευαίσθητη και η πιο έγκυρη μέθοδος βαθμολόγησης για την αξιολόγηση χρόνιων αλλοιώσεων της σπονδυλικής στήλης, όπως αυτές απεικονίζονται στις απλές ακτινογραφίες.

Σύμφωνα με τον δείκτη mSASSS λοιπόν – που έχει εύρος τιμών από 0 έως 72 – βαθμολογούνται τα πρόσθια τμήματα της οσφυϊκής μοίρας και τα πρόσθια τμήματα της αυχενικής μοίρας – από το κατώτερο όριο του δεύτερου αυχενικού σπονδύλου έως το ανώτερο όριο του πρώτου θωρακικού σπονδύλου – ως εξής:

0 = φυσιολογικό

1 = διαβρώσεις, σκλήρυνση ή τετραγωνοποίηση

2 = συνδεσμόφυτο

3 = συνδεσμόφυτα που γεφυρώνονται μεταξύ τους

Όσον αφορά τη βαθμολόγηση των αλλοιώσεων των ιερολαγόνιων αρθρώσεων, βασιστήκαμε στα κριτήρια της Νέας Υόρκης σύμφωνα με τα οποία ισχύουν τα κάτωθι:

0 = φυσιολογικό

1 = ύποπτες αλλοιώσεις (χωρίς σαφείς αλλαγές)

2 = ήπιες αλλοιώσεις (απώλεια των ορίων των ιερολαγονίων αρθρώσεων, ήπια περιαρθρική σκλήρυνση, ελάχιστες διαβρώσεις και πιθανή μείωση του μεσάρθριου διαστήματος)

3 = μέτριες αλλοιώσεις (σκλήρυνση και στις δύο πλευρές της άρθρωσης, ασάφεια και θόλωση των ορίων καθώς και διαβρώσεις με απώλεια του μεσάρθριου διαστήματος)

4 = σοβαρή (πλήρης σύντηξη ή αγκύλωση των αρθρώσεων)

II. ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΣΕ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ANTI-TNF α ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: ΜΙΑ 5-ΕΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗ

Ένας συνολικός αριθμός 221 ασθενών με ΨΑ ήταν σε παρακολούθηση από την κλινική μας, δίνοντας έναν επιπολασμό της τάξεως του 56,6 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκων και επίπτωση 3,02 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκων [216]. Εξ'αυτών, οι 65 ασθενείς με σοβαρή ΨΑ και ανθεκτική σοβαρή ψωρίαση “στρατολογήθηκαν” σε αυτή την ανοικτή μελέτη παρακολούθησης μεταξύ Ιανουαρίου 2003 και Δεκεμβρίου 2003. Όλοι οι ασθενείς εκπλήρωσαν τα κριτήρια μελέτης ESSG [1] και ήταν ανθεκτικοί σε τουλάχιστον 2 DMARDs.

Σχεδιασμός μελέτης

Κατά την είσοδο των ασθενών στη μελέτη, ήταν απαραίτητο να έχουν :

1. Ενεργό νόσο, η οποία ορίζεται ως η παρουσία ≥ 5 οιδηματωδών και ≥ 5 ευαίσθητων αρθρώσεων (σε ένα σύστημα βαθμολόγησης 66 και 68 συνολικά αρθρώσεων αντιστοίχως).
2. Επίπεδα C- αντιδρώσας πρωτεΐνης ≥ 10 mg/L
3. Πρωινή δυσκαμψία διάρκειας 45 λεπτών ή περισσότερο.
4. Βαθμός PASI ≥ 10 .
5. Απουσία ρευματοειδούς παράγοντα στον ορό των ασθενών.

Οι ασθενείς τίθονταν σε αγωγή είτε με etanercept -25 mg υποδορίως δις εβδομαδιαίως- είτε με adalimumab -υποδορίως 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα- ή με infliximab (5 mg/kg ΣΒ) στις εβδομάδες 0, 2, 6 και κάθε 8 εβδομάδες κατόπιν για μία συνολική περίοδο 5 ετών. Εάν η κλινική ανταπόκριση δεν ήταν επαρκής, το μεσοδιάστημα μεταξύ των εγχύσεων μειωνόταν στις 6 ή 4 εβδομάδες. Οι ασθενείς παρακολουθούνταν κάθε 2 μήνες και καταγράφηκαν παράμετροι εκτίμησης ασφάλειας (περιλαμβανομένων των παρενεργειών) καθώς και στοιχεία που αφορούν στην αποτελεσματικότητα, ανοχή, ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων και αιτίες διακοπής του φαρμάκου. Το πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Οι ασθενείς προσχώρησαν στη μελέτη αφού υπέγραψαν το σχετικό έντυπο συγκατάθεσης και, τέλος, όλοι είχαν την τελευταία παρακολούθηση το Δεκέμβριο του 2008.

Κριτήρια αποκλεισμού

Οι ασθενείς αποκλειόνταν από τη μελέτη επί ενδείξεως λανθάνουσας ή ενεργού φυματίωσης. Για το λόγο αυτό, έπρεπε να έχουν ακτινογραφία θώρακος χωρίς παθολογικά ευρήματα και αρνητική φυματινοαντίδραση. Επίσης, αποκλείονταν σε περίπτωση χρόνιας ή κλινικά σημαντικής λοίμωξης, σε περίπτωση κακοήθειας ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Παρακολούθηση ασθενών

Πριν την έναρξη της θεραπείας και σε κάθε μετέπειτα επίσκεψη των ασθενών καταγραφόταν τα αποτελέσματα της γενικής αίματος των ασθενών, των ηπατικών

ενζύμων, της χολερυθρίνης, της αλβουμίνης, της γλυκόζης, της κρεατινίνης, όπως επίσης και της γενικής ούρων.

Παράμετροι εκτίμησης

Ο πρωταρχικός τελικός στόχος της μελέτης αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της ΨΑ ήταν το ποσοστό των ασθενών που εκπλήρωσαν τα κριτήρια ανταπόκρισης PsARC [266]. Ο σύνθετος αυτός δείκτης απαιτεί τη βελτίωση σε δύο παράγοντες- με τουλάχιστον ενός εξ'αυτών να αφορά στις αρθρώσεις- και επιδείνωση σε κανέναν εκ των κάτωθι παραμέτρων:

- συνολική εκτίμηση της υγείας εκ μέρους του ασθενούς
- συνολική εκτίμηση της υγείας εκ μέρους του ιατρού
- σύνολο των ευαίσθητων αρθρώσεων
- σύνολο των οίδηματωδών αρθρώσεων

Δευτερεύων τελικός στόχος ήταν η βελτίωση του δείκτη ψωριασικού εξανθήματος PASI [385], ο οποίος είναι ένας σύνθετος δείκτης με εύρος από 0 έως 72 και χρησιμοποιείται για την εκτίμηση και βαθμολόγηση της βαρύτητας των ψωριασικών αλλοιώσεων αλλά και την ανταπόκριση στην θεραπεία. Ο δείκτης PASI περιλαμβάνει την εκτίμηση της έκτασης της δερματικής προσβολής, του ερυθρήματος, του πάχους των ψωριασικών πλακών, καθώς και του βαθμού της απολέπισης. Επιπροσθέτως, η κλινική ανταπόκριση σύμφωνα με τα κριτήρια ACR 20,50 και 70% [386], όπως επίσης και ο δείκτης ενεργότητας της αρθρικής προσβολής της νόσου DAS-28, επίσης αποτέλεσαν δευτερεύοντες τελικούς στόχους της μελέτης.

III. ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ ΣΕ ΑΓΩΓΗ ΜΕ INFLIXIMAB: Μία 6-ετής μελέτη

Σαράντα ασθενείς με ΑΣ σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης [3], πήραν μέρος στη μελέτη και στρατολογήθηκαν μεταξύ Ιανουαρίου 2003 και Ιουλίου 2003. Όλοι οι ασθενείς είχαν ενεργό αξονική νόσο και τους χορηγήθηκε infliximab ενδοφλεβίως (5mg/kg ΣΒ) στις εβδομάδες 0,2,6 και κάθε 8 εβδομάδες μετέπειτα. Εάν η κλινική ανταπόκριση ήταν πλημμελής, το μεσοδιάστημα μεταξύ των εγχύσεων μειωνόταν στις 6 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς τίθονταν σε παρακολούθηση σύμφωνα με ένα

προκαθορισμένο πρωτόκολλο το οποίο είχε εγκριθεί από την Επιστημονική Επιτροπή του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Κατά την περίοδο της μελέτης, καταγραφόταν στοιχεία που αφορούσαν στην αποτελεσματικότητα, την τοξικότητα, την ανοχή και στους λόγους διακοπής του φαρμάκου.

Οι ασθενείς αποκλειόταν από τη μελέτη σε περίπτωση λανθάνουσας ή ενεργού φυματίωσης, χρόνιας ή κλινικά σημαντικής λοίμωξης, κακοήθειας ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Οι πρωτεύοντες στόχοι στη μελέτη ήταν η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και οι αιτίες διακοπής του infliximab σε μακροχρόνια βάση. Όλοι οι ασθενείς είχαν την τελευταία παρακολούθησή τους τον Ιούλιο του 2009.

Παράμετροι εκτίμησης

Για την εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας της θεραπείας με infliximab χρησιμοποιήθηκαν οι κάτωθι παράμετροι:

- Ο δείκτης BASDAI χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου. Βασίζεται σε έξι ερωτήσεις που συσχετίζονται με την κόπωση, το άλγος στον αξονικό σκελετό, την περιφερική αρθρίτιδα, την ενθεσίτιδα και την πρωινή δυσκαμψία (τόσο ποιοτικά όσο και ποσοτικά) [280].
- ASAS 20%
- ASAS 40%
- ASAS 5/6

Τα κριτήρια ASAS [417], αποτελούνται από τέσσερα μέρη: τη συνολική εκτίμηση του ασθενούς για την κατάσταση της υγείας του, την εκτίμηση του ασθενούς αναφορικά με το άλγος που βιώνει, τη λειτουργική του ικανότητα-όπως αυτή εκφράζεται μέσα από τον δείκτη BASFI - και την πρωινή δυσκαμψία- που αντιπροσωπεύεται από το μέσο όρο των δύο τελευταίων ερωτήσεων στο ερωτηματολόγιο του BASDAI οι οποίες αφορούν στην πρωινή δυσκαμψία. Η ανταπόκριση στη θεραπεία σύμφωνα με τα κριτήρια ASAS, απαιτεί τη βελτίωση τουλάχιστον κατά 20% και την απόλυτη βελτίωση σε τουλάχιστον 10 μονάδες σε μια κλίμακα 0-100 mm στα τρία εκ των άνω τεσσάρων μερών. Επιπροσθέτως, θα πρέπει να καταγράφεται η απουσία επιδείνωσης (τουλάχιστον κατά 20% και η απόλυτη αλλαγή κατά τουλάχιστον 10 μονάδες σε μια κλίμακα 0-100mm) στο εναπομείνον μέρος. Η κλινική ανταπόκριση σύμφωνα με τα κριτήρια ASAS 40% ορίζεται κατά τρόπο παρόμοιο με τα κριτήρια ASAS 20% ως η βελτίωση κατά τουλάχιστον 40% και η απόλυτη βελτίωση τουλάχιστον 20 μονάδων σε μια κλίμακα 0-100mm σε τρία εκ των τεσσάρων προαναφερθέντων μερών χωρίς επιδείνωση στο εναπομείνον τέταρτο μέρος. Επιπλέον, η

βελτίωση των κριτηρίων ASAS 5/6 προϋποθέτει τη βελτίωση κατά 20% σε πέντε εκ των ακόλουθων έξι κριτηρίων: τα τέσσερα κριτήρια που χρησιμοποιούνται στα κριτήρια ASAS 20% και 40%, τη CRP, την κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης όπως αυτή εκφράζεται από το δείκτη BASMI. Τέλος, οι εργαστηριακές παράμετροι που αφορούν στη φλεγμονή - CRP και ΤΚΕ- καταγράφησαν σε όλους τους ασθενείς κατά τη διάρκεια των επισκέψεων τους μέχρι την ολοκλήρωση των έξι ετών (ως φυσιολογικές τιμές θεωρούνταν για τη CRP < 6mg/L και για την ΤΚΕ < 20mm/hr).

Παρακολούθηση

Πριν την έναρξη της θεραπείας και σε κάθε μετέπειτα επίσκεψη των ασθενών καταγραφόταν τα αποτελέσματα της γενικής αίματος των ασθενών, των ηπατικών ενζύμων, της χολερυθρίνης, της αλβουμίνης, της γλυκόζης, της κρεατινίνης, όπως επίσης και των αναλύσεων ούρων. Τέλος, 2 ml ορού αίματος των ασθενών σε κάθε επίσκεψη αποθηκεύονταν στους -20°C για τον έλεγχο του ανοσολογικού προφίλ των ασθενών.

IV. ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΡΡΕΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΣΕ ΑΓΩΓΗ ΜΕ INFLIXIMAB.

Ανασκοπήσαμε τα ιατρικά αρχεία 85 άρρενων ασθενών με ΑΣ οι οποίοι παρακολουθούνταν στα εξωτερικά ιατρεία της Ρευματολογικής κλινικής μας από το 2001 έως το 2007. Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης για την ΑΣ [3]. 65 ασθενείς εξ αυτών βρισκόταν σε αγωγή με infliximab. Οι υπόλοιποι είκοσι άρρενες ασθενείς ήταν σε αγωγή με ΜΣΑΦ, κυρίως ινδομεθακίνη.

V. ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ.

Μεταξύ Ιανουαρίου 2009 και Δεκεμβρίου 2009, 37 εξωτερικοί ασθενείς που παρακολουθούνται στη ρευματολογική κλινική μας με ΑΣ, πήραν μέρος στην παρούσα μελέτη. Το υλικό της μελέτης απαρτίστηκε από άρρενες μεταξύ 20 και 54 ετών και όλοι εκπλήρωναν τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης για την ΑΣ [3]. Ασθενείς με δευτεροπαθή ΣΠΑ, μεταβολική νόσο ή διεγνωσμένες ορμονικές διαταραχές αποκλείστηκαν. Επιπροσθέτως, κανένας εκ των ασθενών δεν βρισκόταν υπό θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μία λεπτομερή κλινική εκτίμηση η οποία περιλαμβάνει:

- Δημογραφικά στοιχεία (ηλικία, βάρος, ύψος, δείκτης μάζας σώματος BMI: $\text{βάρος} / \text{ύψος}^2$, kg/m^2) και διάρκεια νόσου)
- Σπονδυλική δυσκαμψία
- Εξωαρθρικές εκδηλώσεις

Εξετάσαμε τις περιφερικές αρθρώσεις για την ύπαρξη υμενίτιδας και περιορισμού της κίνησης. Κλινικές εκδηλώσεις ενεργότητας της νόσου (BASDAI) και (BASFI) επίσης εκτιμήθηκαν. Η φλεγμονώδης δραστηριότητα επιπλέον προσδιορίστηκε μέσω της ΤΚΕ και των επιπέδων CRP. Ακτινογραφίες της σπονδυλικής στήλης (προσθιοπίσθιες και εγκάρσιες λήψεις) και των ιερολαγονίων αρθρώσεων πραγματοποιήθηκαν σε όλους τους ασθενείς με ΑΣ. Οι ακτινολογικές αλλοιώσεις σταδιοποιήθηκαν με βάση τα κριτήρια της Νέας Υόρκης για ιερολαγονίτιδα [3] και τον τροποποιημένο δείκτη mSASSS [454].

Η παρουσία του σπονδυλικού κατάγματος (που προσδιορίζεται ως η μείωση κατά 20% του ύψους των σπονδυλικών σωμάτων) [455] επίσης εκτιμήθηκε. Η ομάδα των υγιών-μαρτύρων αποτελούνταν από 37 λευκά άρρενα άτομα που στρατολογήθηκαν από τα μητρώα του τμήματος πυρηνικής ιατρικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και ήταν σταθμισμένο κατά ηλικία με τους ασθενείς. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα ίδια με εκείνα της ομάδας των ΑΣ ασθενών.

Παράμετροι εκτίμησης της ολοσωματικής DXA πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας έναν σαρωτή Hologic Discovery (Hologic, Bedford, MA, United States) σύμφωνα με το πρωτόκολλο του παρασκευαστή. Οι τομές έγιναν σε ύπτια θέση χωρίς κίνηση κατά τη διάρκεια του χρόνου διεξαγωγής της εξέτασης (περίπου 7 λεπτά). Όλοι οι συμμετέχοντες σαρώθηκαν με ελαφρύ ρουχισμό χωρίς παπούτσια, κοσμήματα ή οποιοδήποτε άλλο μεταλλικό αντικείμενο.

Οι σαρώσεις και η ανάλυση των στοιχείων έγιναν από τον ίδιο έμπειρο τεχνικό. Το σωματικό βάρος και το ύψος επίσης υπολογίστηκε προ των σαρώσεων και η αρχική τιμή συγκρίθηκε με εκείνη που υπολογίστηκε από τη σάρωση με DXA. Οι παράμετροι εκτίμησης της σωματικής σύνθεσης δόθηκαν μέσω της ολικής σάρωσης του σώματος ως μυική μάζα (gr) και λιπώδη ιστό (gr). Τέλος, χρησιμοποιήθησαμε τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για την οστεοπόρωση. Σύμφωνα με τα κριτήρια αυτά, η οστεοπενία ορίζεται ως βαθμός Tscore μεταξύ -1 και -2,5 SD και ως οστεοπόρωση ο βαθμός Tscore κάτω του -2,5 SD.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

I. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΠΑ ΣΤΗ ΒΔ ΕΛΛΑΔΑ

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας προσωπικό υπολογιστή και το λογισμικό SPSS 16.0

Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση (SD).

Οι διαφορές στις παραμέτρους μεταξύ διαφορετικών ομάδων (π.χ. άρρενες με ΑΣ vs θήλεις με ΑΣ) εκτιμήθηκαν με την χρησιμοποίηση του t-test για ανεξάρτητα δείγματα. Τέλος, η σημαντικότητα ορίστηκε για τιμή του $P < 0,05$.

II. ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΣΕ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΑΝΤΙ-TNF α ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: ΜΙΑ 5-ΕΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗ

Μέθοδοι ανάλυσης επιβίωσης Kaplan-Meier χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη, όπου η διακοπή της χορήγησης αντι-TNF α παραγόντων λόγω παρενεργειών και/ή έλλειψης αποτελεσματικότητας και/ή αποτυχίας της θεραπευτικής αγωγής θεωρούνταν τα καταληκτικά σημεία της ανάλυσης. Για τη σύγκριση των μέσων διαφορών των παραμέτρων της νόσου μεταξύ συγκεκριμένων χρονικών σημείων (σημείο έναρξης vs καταληκτικό σημείο της μελέτης) χρησιμοποιήθηκε το paired t-test. Πολυπαραγοντικά μοντέλα κινδύνου (cox proportional hazard models) χρησιμοποιήθηκαν για τη διερεύνηση παραγόντων που πιθανά σχετίζονται με τη διακοπή της θεραπείας. Οι παρακάτω μεταβλητές εξετάστηκαν: ηλικία (έτη), φύλο, υψηλά επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP > 20 mg/L) καθώς και παράμετροι θεραπείας (αντι-TNF θεραπεία με ταυτόχρονη χορήγηση MTX). Τα καταληκτικά σημεία της μελέτης, PsARC, PASI 50, 70 και 90, όπως επίσης τα κριτήρια ACR 50, 70 και 90 αναλύθηκαν σε intention to treat analysis (ITT).

III. ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ ΣΕ ΑΓΩΓΗ ΜΕ INFLIXIMAB: Μία 6-ετής μελέτη

Μέθοδοι ανάλυσης επιβίωσης Kaplan-Meier χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη, όπου η διακοπή της χορήγησης αντι-TNF α παραγόντων λόγω παρενεργειών και/ή έλλειψης αποτελεσματικότητας και/ή αποτυχίας της θεραπευτικής αγωγής θεωρούνταν τα καταληκτικά σημεία της ανάλυσης. Για τη σύγκριση των μέσων διαφορών των

παραμέτρων της νόσου μεταξύ συγκεκριμένων χρονικών σημείων (σημείο έναρξης vs καταληκτικό σημείο της μελέτης) χρησιμοποιήθηκε το paired t-test.

V. ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ.

Τα στοιχεία αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό πρόγραμμα SPSS. Τα αποτελέσματα αποτυπώνονταν ως μέσος όρος ($\text{mean} \pm \text{SD}$). Παράμετροι μελέτης που δεν ακολουθούσαν μία κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή (median). Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων εξετάστηκαν για στατιστική σημαντικότητα με τη χρήση του Student's t test. Οι διαφορές σε μη-κανονικές παραμέτρους εκτιμήθηκαν με τη χρήση του Mann-Whitney U test. Συσχετίσεις Spearman's χρησιμοποιήθηκαν για να προσδιοριστεί η σχέση μεταξύ του BMD και των διαφόρων παραμέτρων κλινικής (BASDAI, BASFI), εργαστηριακής (TKE, CRP) και ακτινολογικής (mSASSS, στάδιο ιερολαγονίτιδας) δραστηριότητας της νόσου. Συσχετίσεις, επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν μεταξύ των επιμέρους παραμέτρων BMD και της διάρκειας της νόσου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

I. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΠΑ ΣΤΗ ΒΔ ΕΛΛΑΔΑ

1. ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ

1.1 Συνολικά αποτελέσματα

Τα δημογραφικά αποτελέσματα των 146 ασθενών με ΑΣ που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 16. Καταγράφηκαν 129 άρρενες ασθενείς με ΑΣ και 17 θήλειες ασθενείς με ΑΣ (λόγος ανδρών προς γυναικών 7,6:1). Η μέση διάρκεια νόσου για το σύνολο των ασθενών ήταν 12,08 έτη ($\pm 8,5$). Η μέση ηλικία έναρξης της νόσου στους άνδρες ασθενείς ήταν σημαντικά μικρότερη συγκριτικά με τις γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη ($p < 0,05$), αλλά διαγιγνώσκονταν περίπου 1,5 έτος μικρότεροι από ότι οι γυναίκες – περίπου στα 38,7 έτη ενώ η αντίστοιχη ηλικία στις γυναίκες ήταν τα 41,2 έτη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 16. Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΑΣ

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	
Φύλο, Α/Θ Ν, (%)	129 (88,4)/ 17 (11,6)
Ηλικία έναρξης, έτη (mean,stdv)	26,9 $\pm$ 7.5
Διάρκεια νόσου, έτη (mean,stdv)	12.08 $\pm$ 8.5
ΑΟΑΣ/JOAS, Ν	130/16
Περιφερική αρθρίτιδα, Ν (%)	40 (27.4)
Γόνατα	17 (11.6)
Ισχία	11 (7.5)
Ποδοκνημικές	9 (6.2)
Πηχεοκαρπικές	5 (3.4)
Ωμοι	5 (3.4)
Αγκώνες	4 (2.7)
Μικρές αρθρώσεις χειρών	4 (2.7)
Μικρές αρθρώσεις ποδών	3 (2.05)
Ιριδοκυκλίτιδα, Ν (%)	25 (17.1)
Νεφρική βλάβη, Ν (%)	2 (1.4)
Εντερίτιδα Ν (%)	4 (2.7)
Σπονδυλικά κατάγματα, Ν (%)	1 (0.7)

Επιπλέον, η καθυστέρηση στη διάγνωση των ασθενών ήταν σημαντική, μιας και όπως φαίνεται στον Πίνακα 17 περίπου 12,5 έτη μετά την έναρξη της νόσου επιβεβαιωνόνταν η διάγνωση στους άρρενες ασθενείς, ενώ το αντίστοιχο διάστημα στις γυναίκες ήταν επίσης υψηλό αγγίζοντας τα 9,3 έτη – χωρίς όμως οι διαφορές αυτές να είναι στατιστικά σημαντικές, $p>0,05$. Κατά την πρώτη τους εμφάνιση στην κλινική μας, η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών αυτών βρίσκονταν σε αγωγή υπό ΜΣΑΦ – σε ποσοστό 81,5% – ενώ σαφώς μικρότερο ήταν το ποσοστό των ασθενών σε αγωγή υπό μεθοτρεξάτη (8,9%) και στεροειδή (10,3%).

ΠΙΝΑΚΑΣ 17.

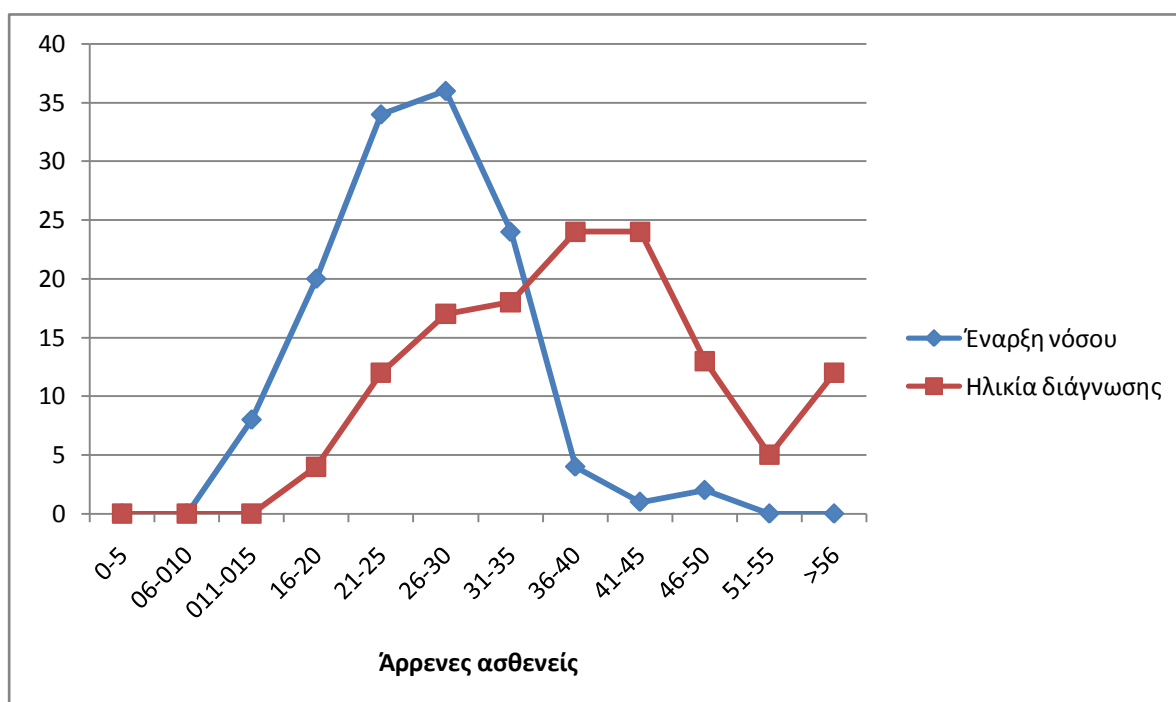
Κλινικά χαρακτηριστικά ανάλογα με το φύλο.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	Άντρες (n=129)	Γυναίκες (n=17)	P value
Ηλικία έναρξης νόσου, έτη, mean (stdv)	26,2 ($\pm 6,6$)	32,9 ($\pm 10,5$)	0,019
Ηλικία κατά τη διάγνωση ΑΣ, έτη, mean (stdv)	38,7 ($\pm 11,0$)	41,2 ($\pm 10,3$)	0,348
Καθυστέρηση διάγνωσης, έτη, mean (stdv)	12,5 ($\pm 8,5$)	9,3 ($\pm 7,6$)	0,122
AOAS/JOAS, N	115/14	014/002	
Περιφερική αρθρίτιδα, N (%)	38 (29,5)	2 (11,8)	>0,05
mSASSS, mean (stdv)	35,3 ($\pm 21,5$)	17,5 ($\pm 9,9$)	0,001
Βαθμός ιερολαγονίτιδας, mean (stdv)	3,2 ($\pm 0,8$)	2,5 ($\pm 0,7$)	0,0001
Ιριδοκυκλίτιδα, N (%)	23 (17,8)	2 (11,8)	>0,05

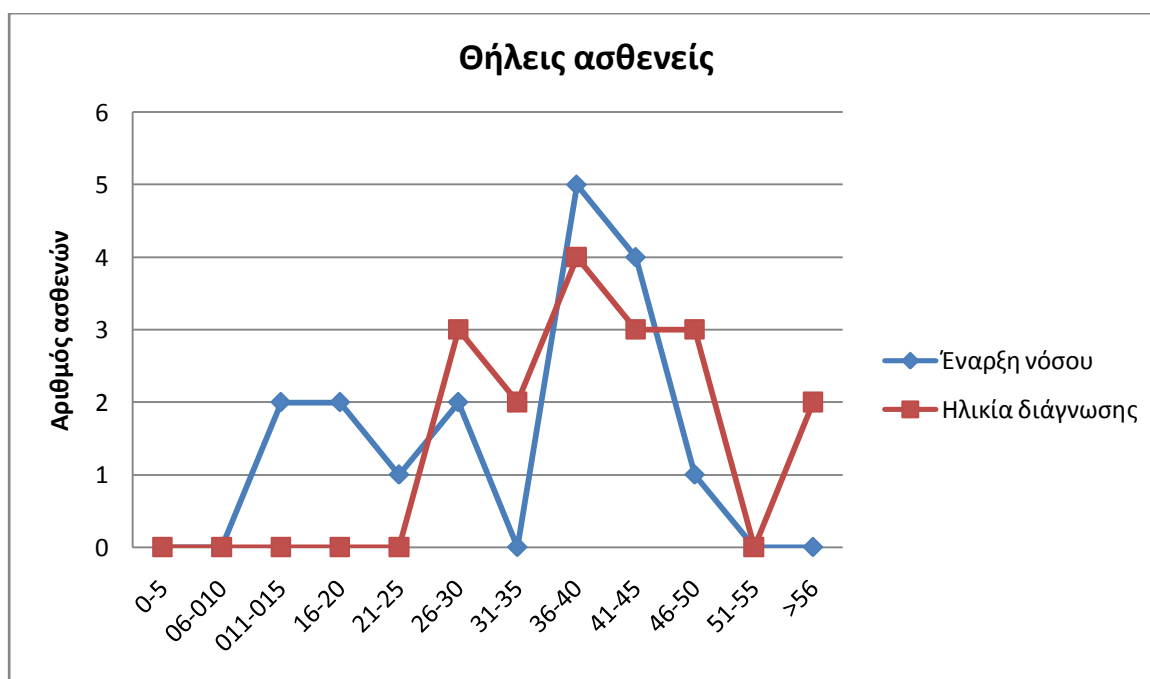
1.2 Έναρξη Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας

Η μέση ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ΑΣ ήταν τα 26,9 ($\pm 7,5$) έτη. Όπως φαίνεται στις εικόνες 24 και 25, το 72% του συνόλου των ασθενών είχαν έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου πριν από το 30^ο έτος της ηλικίας τους. Η ηλικιακή ομάδα με το μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης της νόσου ήταν μεταξύ 26 έως 30 έτη για τους άνδρες ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό στις γυναίκες ήταν στα τέλη του 30.

Εικόνα 24.



Εικόνα 25.



Η μέση ηλικία διάγνωσης της νόσου ήταν τα 38,7 ($\pm 11,0$) έτη για τους άρρενες ασθενείς και 41,2 ($\pm 10,3$) έτη για τις γυναίκες ασθενείς. Έναρξη της νόσου σε παιδική ηλικία – κάτω των 16 ετών – καταγράφηκε σε 16 συνολικά ασθενείς – ποσοστό 11% – και πιο συγκεκριμένα σε 14 άνδρες – ποσοστό 10,9% επί του συνόλου των ανδρών – και 2 γυναίκες – ποσοστό 11,8% επί του συνόλου των γυναικών. Η χαμηλή οσφυαλγία ήταν κοινό σύμπτωμα σε όλους τους ασθενείς ενώ το άλγος στο επίπεδο των ιερολαγονίων αρθρώσεων αποτελεί το δεύτερο και πιο συχνό εύρημα στους ασθενείς αυτούς – σε ποσοστό 45% στους άνδρες και 35,3% στις γυναίκες.

1.3 Περιφερική προσβολή

Συνολικά 40 ασθενείς – ποσοστό 27,4% – ανέφεραν ιστορικό περιφερικής αρθρίτιδας (ποσοστό 29,5% άνδρες ασθενείς επί του συνόλου των ανδρών και 11,8% γυναίκες επί του αντίστοιχου συνόλου των γυναικών). Οι πιο συχνά προσβεβλημένες αρθρώσεις ήταν οι αρθρώσεις των γονάτων – σε ποσοστό 11,6% – και οι κατ' ισχίων αρθρώσεις – ποσοστό 7,5% – ενώ έπονται σε συχνότητα η προσβολή των αστραγάλων, των πηχεοκαρπικών αρθρώσεων (3,4%), των ώμων (3,4%), των αγκώνων (2,7%) αλλά και των μικρών αρθρώσεων άκρων χειρών (2,7%) και άκρων ποδών (2,05%).

1.4 Εξωαρθρική προσβολή

Το πιο συχνά αναφερόμενο εξωαρθρικό σύμπτωμα σχετιζόμενο με την ΑΣ, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες ασθενείς ήταν η ιριδοκυκλίτιδα. Πιο συγκεκριμένα, το 17,1% εκ των 146 ασθενών εμφάνισαν κάποια στιγμή από την έναρξη της νόσου ιριδοκυκλίτιδα. Το ποσοστό αυτό ήταν 17,8% στους άνδρες, ενώ στις γυναίκες το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 11,8% ($p > 0,05$).

Σε 4 ασθενείς αναδείχθηκαν μετά από κολονοσκόπηση και ακολούθως βιοψία, αλλοιώσεις ειλεΐτιδας, ενώ σε έναν ασθενή συνυπήρχε νόσος του Crohn. Επιπλέον, σε έναν ασθενή βρέθηκε ότι συνυπήρχαν και αλλοιώσεις συνδετικού ιστού και πιο συγκεκριμένα δισκοειδής λύκος. Σε δύο άρρενες ασθενείς διαπιστώθηκε ότι έπασχαν από ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας. Τέλος, κανένας εκ του συνόλου των ασθενών δεν εμφάνισε συμπτώματα πνευμονικής ίνωσης.

1.5 Ακτινολογικές αλλοιώσεις

Κατά τη διάγνωση της νόσου, οι ασθενείς προσκόμισαν απλές ακτινογραφίες αξονικού σκελετού τις οποίες και βαθμολογήσαμε. Χρησιμοποιήσαμε ως βάση βαθμολόγησης τον ακτινολογικό δείκτη για την ΑΣ, mSASSS, ο οποίος αποτελεί το άθροισμα της βαθμολόγησης της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, αλλά και της οσφυϊκής μοίρας και κυμαίνεται μεταξύ των τιμών 0 και 72.

Επιπλέον, για την βαθμολόγηση των αλλοιώσεων των ιερολαγονίων αρθρώσεων βασιστήκαμε στη σταδιοποίηση 0 έως 4, όπου με 0 αντιπροσωπεύεται η φυσιολογική ιερολαγονίος άρθρωση, με 1 η υποψία αλλοίωσης, με 2 η ελάχιστη σκλήρυνση, με 3 βαθμολογούνται οι ιερολαγονίες αρθρώσεις με σοβαρές διαβρώσεις, με διεύρυνση του μεσάρθριου διαστήματος και κάποιου βαθμού αγκύλωσης, ενώ τέλος, με 4 βαθμολογείται η πλήρης αγκύλωση των ιερολαγονίων.

Όπως προαναφέρθηκε, η βαθμολόγηση έγινε με βάση τον δείκτη mSASSS και τη σταδιοποίηση της ιερολαγονίτιδας 0 έως 4. Βρέθηκε λοιπόν, ότι οι 126 ασθενείς που προσήλθαν στην κλινική μας αναφερόμενοι συμπτώματα μόνο από τον αξονικό σκελετό είχαν μέσο mSASSS 32,9 ($\pm 22,6$) και μέσο βαθμό ιερολαγονίτιδας 3,2 ($\pm 0,8$) (Πίνακας 18). Επιπροσθέτως, φάνηκε ότι υπήρχε σημαντική διαφορά στην ακτινολογική προσβολή της νόσου μεταξύ ανδρών και γυναικών. Πιο συγκεκριμένα, οι άνδρες είχαν μέσο σκορ mSASSS 35,3 ($\pm 21,5$) σε αντίθεση με τις γυναίκες που είχαν μέσο mSASSS 17,5 ($\pm 9,9$), $p=0,001$. Τέλος, οι άνδρες είχαν μέσο βαθμό ιερολαγονίτιδας 3,2 ($\pm 0,8$), ενώ ο αντίστοιχος αριθμός για τις γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν 2,5 ($\pm 0,7$), $p=0,001$.

ΠΙΝΑΚΑΣ 18.

	Αξονική προσβολή	Αξονική και περιφερική προσβολή	p value
mSASSS, mean (stdv)	32,8 ($\pm 20,9$)	36,9 ($\pm 24,2$)	0,353
Sacroilitis, mean (stdv)	3,1 ($\pm 0,8$)	3,2 ($\pm 0,8$)	0,547

1.6 Συγκρίσεις μεταξύ νεανικής αρχής ΑΣ και ΑΣ ενηλίκων

Συνολικά 16 άτομα είχαν νεανικής αρχής ΑΣ (JOAS). Η διάγνωση έγινε με μέση καθυστέρηση 13,6 ($\pm 8,5$) έτη. Το 62,5% των ασθενών με JOAS είχαν και περιφερική αρθρίτιδα γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με το 23% των ασθενών με AOAS που είχαν επίσης περιφερική προσβολή ($p < 0,05$). Η πιο συχνή εξω-αρθρική προσβολή στους νεαρούς ασθενείς ήταν η ιριδοκυκλίτιδα και μάλιστα σε μεγαλύτερη συχνότητα από ότι οι ενήλικες (25% και 16,2% αντιστοίχως).

Τέλος, η βαθμολόγηση των απλών ακτινογραφιών αξονικού σκελετού ανέδειξε ότι ο μέσος βαθμός mSASSS και ο μέσος βαθμός ιερολαγονίτιδας ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες. Πιο συγκεκριμένα, το μέσο mSASSS στους νεανικής αρχής ασθενείς ήταν 33,7 ($\pm 20,5$) και ο μέσος βαθμός ιερολαγονίτιδας 3,3 ($\pm 0,6$) ενώ στους ενήλικες καταγράφηκαν επίπεδα 33,3 ($\pm 21,4$) και 3,1 ($\pm 0,8$) αντιστοίχως ($p > 0,05$). Όλα τα ανωτέρω στοιχεία παρατίθενται στον Πίνακα 19 που ακολουθεί.

ΠΙΝΑΚΑΣ 19. Κλινικά χαρακτηριστικά ανάλογα με την ηλικία έναρξης.

	JOAS	AOAS	p value
Φύλο, Α/Θ, Ν	014/002	115/15	
Διάρκεια νόσου, έτη, mean (stdv)	13,6 ($\pm 8,5$)	12,4 ($\pm 8,5$)	0,583
Περιφερική αρθρίτιδα, Ν (%)	10 (62,5)	30 (23,07)	<0,05
Γόνατα	5 (50)	13 (43,3)	>0,05
Ισχία	4 (40)	8 (26,7)	>0,05
Ποδοκνημικές	2 (20)	7(23,3)	>0,05
Αγκώνες	2 (20)	2(6,7)	>0,05
mSASSS, mean (stdv)	33,7 ($\pm 20,5$)	33,3 ($\pm 21,4$)	0,921
Βαθμός ιερολαγονίτιδας, mean (stdv)	3,3 ($\pm 0,6$)	3,1 ($\pm 0,8$)	0,269
Ιριδοκυκλίτιδα, Ν (%)	4 (25)	21 (16,2)	0,287

2. ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

2.1 Συνολικά αποτελέσματα Ψωριασικής Αρθρίτιδας (ΨΑ)

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των 254 ασθενών με ΨΑ που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής παρατίθενται στον πίνακα 20. Οι 142 από αυτούς τους ασθενείς ήταν άνδρες δίνοντας ένα λόγο ανδρών προς γυναικών ίσο με 1,2:1. Η μέση ηλικία έναρξης της νόσου ήταν τα 42,3±14,2 έτη, ενώ η μέση διάρκεια νόσου για το σύνολο των ασθενών ήταν τα 4,1±5,5 έτη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 20. Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΨΑ

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ
Φύλο, Α/Θ, Ν (%)	142/112 (55,9/44,1)
Ηλικία έναρξης, έτη, mean (stdv)	42,3 (±14,2)
Διάρκεια νόσου, έτη, mean (stdv)	4,1 (±5,5)
Κάπνισμα (%)	33,90
Διάρκεια ψωρίασης, mean (stdv)	10,7 (±9,1)
Ιριδοκυκλίτιδα, Ν(%)	6 (2,4)
Εντερίτιδα, Ν(%)	2 (0,8)
Ονυχοδυστροφία, Ν(%)	52 (20,5)
Δακτυλίτιδα, Ν(%)	26 (10,2)
Χαμηλή οσφυαλγία, Ν(%)	62 (24,4)

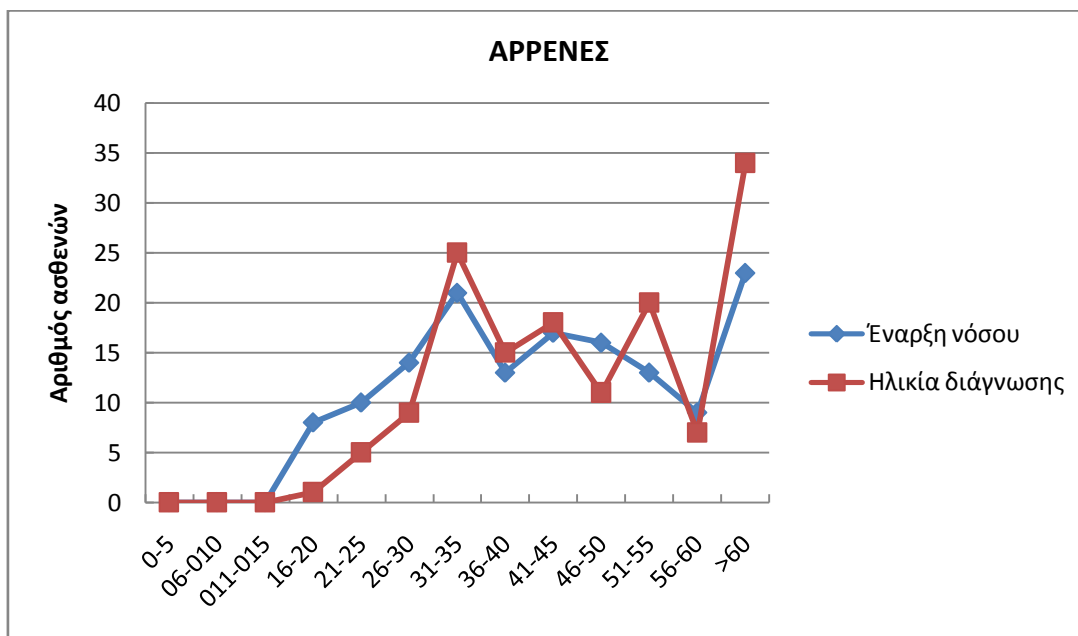
Η μέση διάρκεια του ψωριασικού εξανθήματος ήταν τα 10,7±9,1 έτη. Επιπλέον το 20,5% των ασθενών παρουσίαζε αλλοιώσεις ονύχων, ενώ το 10,2% είχε ιστορικό δακτυλίτιδας. Συμπτώματα από τον αξονικό σκελετό, κυρίως χαμηλή οσφυαλγία ήταν παρόντα σε συνολικά 62 ασθενείς (ποσοστό 24,4%). Παρόλα αυτά, η κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης δεν ήταν επηρεασμένη στους ασθενείς – εκτός βεβαίως από εκείνους που είχαν ψωριασική αρθρίτιδα με σπονδυλίτιδα.

Κατά την εμφάνισή τους στην κλινική μας, η πλειοψηφία των ασθενών βρισκόταν υπό αγωγή καθημερινή με ΜΣΑΦ – ποσοστό 52,4% – εκ των οποίων οι 95 ασθενείς (37,4%) έπαιρναν μεθοτρεξάτη, ενώ 42 ασθενείς (16,5%) και 28 ασθενείς (11%) ήταν σε αγωγή με στεροειδή και κυκλοσπορίνη αντιστοίχως.

2.2 Έναρξη Ψωριασικής Αρθρίτιδας

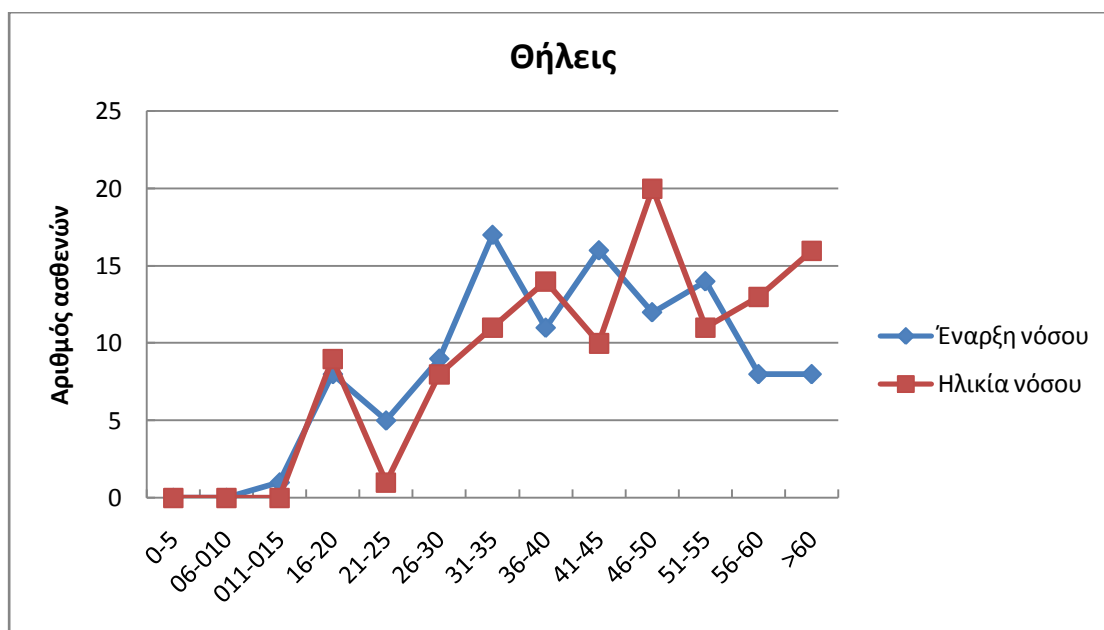
Όπως προαναφέρθηκε, η μέση ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ΨΑ είναι τα $42,3 \pm 14,2$ έτη. Όπως φαίνεται και στις εικόνες 26 και 27, υπάρχουν δύο ηλικιακές ομάδες με παρόμοια ποσοστά έναρξης της νόσου στους άνδρες και δύο ηλικιακές ομάδες με παρόμοια ποσοστά έναρξης της νόσου στις γυναίκες.

Εικόνα 26.



Πιο συγκεκριμένα, παρατηρούμε ότι στους άνδρες η νόσος πιο συχνά εμφανίζεται στις ομάδες 31 έως 35 ετών και στην ηλικιακή ομάδα άνω των 60 ετών (16,2%). Στις γυναίκες από την άλλη, η νόσος ξεκινά στην ηλικιακή ομάδα 31 έως 35 ετών όπως και στους άνδρες, αλλά έχει εξίσου υψηλό ποσοστό εμφάνισης και στις γυναίκες μεταξύ 41 έως 45 ετών (14,3%).

Εικόνα 27.



2.3 Κλινικά χαρακτηριστικά της ΨΑ

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνολικού πληθυσμού με ΨΑ που πήραν μέρος στη μελέτη παρατίθενται στον Πίνακα 21. Εκ των 254 ασθενών, οι 122 (48%) προσήλθαν με συμμετρική πολυαρθρίτιδα (ΣΠ), οι 91 ασθενείς (35,8%) με ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα (ΑΟ), 21 ασθενείς είχαν προσβολή κυρίως των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων (8,3%) (ΑΦΦ) και 20 ασθενείς εμφάνιζαν κυρίως σπονδυλίτιδα (7,9%) (ΣΠΟΝ). Κανένας εκ των ασθενών δεν προσήλθε στην κλινική μας με παραμορφωτική αρθρίτιδα (mutilans), πιθανώς λόγω του μικρού μέσου χρονικού διαστήματος της νόσου ($4,1 \pm 5,5$ έτη). Η μέση διάρκεια ψωρίασης ανέρχεται στα $10,7 \pm 9,1$ έτη, με τη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών να εμφανίζουν ψωρίαση πριν από την εμφάνιση αρθρίτιδας (71,7%). Στο 13% των ασθενών, η αρθρίτιδα προηγήθηκε του εξανθήματος, ενώ, τέλος, το 15,4% εμφάνισε σχεδόν ταυτόχρονα το εξάνθημα μαζί με την αρθρίτιδα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 21. Υπότυποι ψωριασικής αρθρίτιδας στους 254 ασθενείς της μελέτης.

ΥΠΟΤΥΠΟΙ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ	ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ
Ασύμμετρη Ολιγοαρθρίτιδα (ΑΟ), N(%)	91 (35,8%)
Συμμετρική Πολυαρθρίτιδα (ΣΠ), N (%)	122 (48%)
Αρθρίτιδα άπω φαλαγγικών αρθρώσεων (ΑΦΦ), N(%)	21 (8,3%)
Σπονδυλίτιδα (ΣΠΟΝ), N(%)	20 (7,9%)
Διάρκεια ψωρίασης (mean,stdv)	10,7 ±9,1
Εμφάνιση ψωρίασης προ της αρθρίτιδας, N(%)	182 (71,7%)
Εμφάνιση αρθρίτιδας προ της ψωρίασης, N(%)	33 (13%)
Ταυτόχρονη εμφάνιση ψωρίασης και αρθρίτιδας, N(%)	39 (15,4%)

Στον Πίνακα 22 φαίνονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά για κάθε υπότυπο της ΨΑ. Οι ασθενείς με συμμετρική πολυαρθρίτιδα έτειναν να έχουν μεγαλύτερη ηλικία κατά την προσέλευσή τους στην κλινική μας, σε αντίθεση με τους ασθενείς με σπονδυλίτιδα που είχαν και τη μικρότερη ηλικία προσέλευσης, αλλά και τη μικρότερη ηλικία έναρξης της νόσου, ($p=0,033$). Από την άλλη, οι ασθενείς με προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων είχαν τη μεγαλύτερη μέση διάρκεια νόσου, χωρίς όμως να είναι στατιστικώς σημαντική ($p=0,863$).

ΠΙΝΑΚΑΣ 22.**Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών στους διαφορούς υποτύπους ΨΑ**

	ΣΠ	ΑΟ	ΑΦ	ΣΠΟΝ	p value (vs ΣΠ)		
					ΑΟ	ΑΦ	ΣΠΟΝ
Φύλο (Α:Θ)	1:1.2	1.7:1	1:1.1	5.7:1			
Ηλικία (έτη) (mean,stdv)	47.8±14.6	46.3±14	47.3±15.2	40.3±11.9	0.477	0.888	0.017
Ηλικία έναρξης (mean,stdv)	43.4±14.8	42.9±14.02	42.7±13.6	36.4±12.9	0.788	0.799	0.033
Διάρκεια νόσου (mean,stdv)	4.3±5.4	3.5±5.2	4.6±7.7	3.9±4.3	0.282	0.863	0.703

ΠΙΝΑΚΑΣ 23.**Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών στους διαφόρους υποτύπους ΨΑ**

					p value (vs ΣΠ)		
	ΣΠ	ΑΟ	ΑΦ	ΣΠΟΝ	ΑΟ	ΑΦ	ΣΠΟΝ
Χαμηλή οσφυαλγία, N (%)	20 (16)	25 (26.9)	3 (14.3)	16 (80)	0.060	0.911	0.0001
Δακτυλίτιδα, N (%)	8 (6.4)	18 (19.4)	2 (9.5)	1 (5)	0.491	0.703	0.742
Ονυχοδυστροφία, N (%)	23 (18.4)	17 (18.3)	5 (23.8)	8 (40)	0.897	0.688	0.099
Ιριδοκυκλίτιδα, N (%)	2 (1.6)	1 (1.1)	0 (0)	3 (15)	0.298	0.158	0.124
Μέση διάρκεια ψωρίασης	9.8±7.9	10.8±8.2	12.7±11.1	10.6±8.4	0.386	0.264	0.693

Επιπροσθέτως, παρατηρήθηκε ότι, ενώ όπως ήταν αναμενόμενο η χαμηλή οσφυαλγία αποτελούσε κοινό εύρημα στους ασθενείς με προσβολή του αξονικού σκελετού (80%), ήταν επίσης συχνή και σε άλλους υποτύπους μιας και ανευρέθηκε στη ΣΠ (16%), στην ΑΟ (26,9%), αλλά και στους ασθενείς με προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων σε ποσοστό 14,3%. Παρουσία δακτυλίτιδας επισημάνθηκε στο 19,4% της ασύμμετρης ολιγοαρθρίτιδας (Πίνακας 23). Ονυχοδυστροφία παρατηρήθηκε σε όλους τους υποτύπους σε μεγαλύτερη συχνότητα όμως στην ΣΠΟΝ, με την προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων να έπεται σε συχνότητα. Σημαντική ήταν η διαφορά στην παρουσία ιριδοκυκλίτιδας στους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη, μιας και όπως φαίνεται και στον πίνακα 8, το 15% των ασθενών με σπονδυλίτιδα ανέφερε ιστορικό ιριδοκυκλίτιδας. Αντίθετα, στη ΣΠ και στην ΑΟ, μόλις το 1,6% και το 1,1% αντιστοίχως παρουσίασαν κάποια στιγμή ιριδοκυκλίτιδα, ενώ κανένας ασθενής με προσβολή άπω φαλαγγικών αρθρώσεων δεν ανέφερε τέτοια εξωαρθρική εκδήλωση. Τέλος, θα πρέπει να αναφερθούμε και στο γεγονός ότι η μέση διάρκεια ψωρίασης ήταν παρόμοια σε όλους τους υποτύπους με μικρές μόνο επιμέρους διαφορές. Πιο συγκεκριμένα, η μεγαλύτερη διάρκεια εξανθήματος ανευρίσκονταν στην ΑΑΦ ($12,7 \pm 11,1$), ενώ περίπου 2 έτη λιγότερα ήταν η μέση διάρκεια του ψωριασικού εξανθήματος στη σπονδυλίτιδα. Καμία από τις διαφορές αυτές όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

2.4. Συγκρίσεις αντρών-γυναικών με ΨΑ.

Στη μελέτη πήραν μέρος 142 άντρες και 112 γυναίκες (Πίνακας 24). Η μέση ηλικία έναρξης της νόσου στους άντρες ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τις γυναίκες ($43,7 \pm 14,7$ έναντι $40,9 \pm 13,6$ έτη). Επιπλέον, διαγιγνώσκονταν σε μεγαλύτερη ηλικία απ' ότι οι γυναίκες έχοντας μια καθυστέρηση στη διάγνωση $3,8 \pm 4,6$ έτη (Εικόνες 26 και 27). Η καθυστέρηση της διάγνωσης της νόσου στις γυναίκες ήταν μεγαλύτερη φτάνοντας τα $4,5 \pm 6,4$ έτη. Καμία όμως από αυτές τις διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Επιπροσθέτως, βλέπουμε ότι επικρατεί το γυναικείο φύλο στη ΣΠ ($p=0,025$), στην ΑΟ επικρατεί το αρρεν φύλο ($p=0,104$), σχεδόν ίδια αναλογία μεταξύ των δύο φύλων παρατηρούμε στην ΑΦ και, τέλος, στη σπονδυλίτιδα βλέπουμε μια σημαντική κυριαρχία των ανδρών έναντι των γυναικών ($p=0,003$). Η μέση διάρκεια του ψωριασικού εξανθήματος ήταν παρόμοια στα δύο φύλα ($10,9 \pm 8,4$ έτη στους άντρες και $10,4 \pm 9,9$ έτη στις γυναίκες). Δακτυλίτιδα ανευρέθηκε στο 12,7% των ανδρών έναντι 7,1% των γυναικών ($p=0,296$) και σημειώθηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα ονυχοδυστροφίας στην ομάδα των ανδρών σε σχέση με την ομάδα των γυναικών (32

περιπτώσεις ανδρών έναντι 20 περιπτώσεις γυναικών, $p=0,045$). Τέλος, συμπτώματα από τον αξονικό σκελετό και πιο συγκεκριμένα χαμηλή οσφυαλγία ήταν πιο συχνά στους άντρες, αλλά η παρουσία ιριδοκυκλίτιδας αναφέρθηκε ως εξωαρθρική εκδήλωση αποκλειστικά στο άρρεν φύλο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 24. Κλινικά χαρακτηριστικά ανάλογα με το φύλο

Κλινικά χαρακτηριστικά	Άντρες (n=142)	Γυναίκες (n=112)	p value
Ηλικία έναρξης νόσου, έτη, mean (stdv)	43,7 ($\pm 14,7$)	40,9 ($\pm 13,6$)	0,123
Ηλικία κατά τη διάγνωση ΑΣ, έτη, mean (stdv)	47,5 ($\pm 14,3$)	45,4 ($\pm 14,1$)	0,242
Καθυστερήση διάγνωσης, έτη, mean (stdv)	3,8 ($\pm 4,6$)	4,5 ($\pm 6,4$)	0,326
Διάρκεια ψωρίασης, mean (stdv)	10,9 ($\pm 8,4$)	10,4 ($\pm 9,9$)	0,703
Χαμηλή οσφυαλγία, N(%)	40 (28,2)	22 (19,6)	0,112
Ιριδοκυκλίτιδα, N(%)	6 (4,2)	0 (0)	0,014
Δακτυλίτιδα, N(%)	18 (12,7)	8 (7,1)	0,296
Ονυχοδυστροφία, N(%)	32 (22,5)	20 (17,9)	0,045
Ασύμμετρη Ολιγοαρθρίτιδα, N(%)	58 (40,9)	35 (31,2)	0,104
Συμμετρική Πολυαρθρίτιδα, N(%)	56 (42,3)	66 (57,1)	0,025
Αρθρίτιδα άπω φαλαγγικών αρθρώσεων, N(%)	10 (7)	11 (9,8)	0,435
Σπονδυλίτιδα (ΣΠΟΝ), N(%)	17 (11,9)	3 (2,7)	0,003

II. ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΣΕ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΑΝΤΙ-TNF α ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: ΜΙΑ 5-ΕΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από το σύνολο των 221 ασθενών που παρακολουθήσαμε στην κλινική μας, οι 65 ήταν κατάλληλοι για τη θεραπεία με αντι-TNF α βιολογικούς παράγοντες. Οι 30 ξεκίνησαν αγωγή με infliximab, οι 25 με etanercept και οι 10 με adalimumab. Στον πίνακα 25 περιγράφονται τα κλινικά, δημογραφικά και εργαστηριακά στοιχεία των ασθενών με ΨΑ κατά την έναρξη της μελέτης. Συνολικά, είχαμε 16 άντρες και 14 γυναίκες υπό αγωγή με infliximab με μέση ηλικία $46,5 \pm 11,6$ έτη, μέση διάρκεια εμφάνισης του ψωριασικού εξανθήματος $14,8 \pm 8,2$ έτη και μέση διάρκεια αρθρίτιδας $9,3 \pm 6,3$ έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών βρισκόταν σε ταυτόχρονη θεραπεία με DMARDs. Πιο συγκεκριμένα, 13 ασθενείς ήταν σε αγωγή με MTX (σε σταθερή δόση 15 mg/εβδομάδα), 7 ασθενείς με CsA

και 7 επίσης ήταν σε αγωγή με μικρές δόσεις πρεδνιζόνης (5 mg/ημέρα). Στην ομάδα των ασθενών που τους χορηγήθηκε etanercept, είχαμε συνολικά 17 άντρες και 8 γυναίκες με μέση ηλικία $50,6 \pm 11,9$ έτη, μέση διάρκεια εμφάνισης του ψωριασικού εξανθήματος $17,5 \pm 8,4$ έτη και μέση διάρκεια αρθρίτιδας $11,2 \pm 5,9$ έτη. Στην ομάδα αυτή, όλοι οι ασθενείς βρισκόταν σε ταυτόχρονη αγωγή με DMARDs και στεροειδή- 18 έπαιρναν MTX (σε σταθερή δόση 15 mg/εβδομάδα), 8 CsA και τέλος, 8 ασθενείς έπαιρναν μικρές δόσεις πρεδνιζόνης (5 mg/ημέρα). Όσον αφορά την ομάδα των ασθενών που ξεκίνησαν αγωγή με adalimumab, συνολικά συμπεριελήφθησαν 7 άντρες και 3 γυναίκες με μέση ηλικία $44,5 \pm 10,6$ έτη, διάρκεια ψωρίασης $13,8 \pm 7,2$ έτη και διάρκεια αρθρίτιδας $8,2 \pm 6,2$ έτη. Στην ομάδα αυτή ασθενών, οι μισοί βρισκόταν σε ταυτόχρονη θεραπεία με DMARDs (3 σε MTX [15 mg/εβδομάδα], 1 σε CsA και 1 σε λεφλουνομίδα), ενώ 2 ασθενείς έπαιρναν πρεδνιζόνη (5 mg/ημέρα). Συνολικά, 5 ασθενείς εκ των αρχικών 65 που πήραν μέρος στη μελέτη ανέφεραν ιστορικό ιριδοκυκλίτιδας, 9 είχαν δακτυλίτιδα κατά τη στιγμή της έναρξης, ενώ 6 ασθενείς είχαν –εκτός της περιφερικής- και αξονική προσβολή. Συγκεκριμένα, 2 ασθενείς είχαν αμφοτερόπλευρη και 4 ασθενείς είχαν ετερόπλευρη ιερολαγονίτιδα.

Πίνακας 25. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 30 ασθενών που ξεκίνησαν αγωγή με infliximab, των 25 ασθενών που μπήκαν σε αγωγή με etanercept, καθώς και των 10 ασθενών που ξεκίνησαν θεραπεία με adalimumab.

	Infliximab	Etanercept	Adalimumab
Άρρενες/Θήλεις, N (%)	16/14 (54/46)	17/8 (68/32)	7/3 (70/30)
Ηλικία (έτη), mean (SD)	46,5 (11,6)	50,6 (11,9)	44,5 (10,6)
Διάρκεια αρθρίτιδας (έτη), mean (SD)	9,3 (6,3)	11,2 (5,9)	8,2 (6,2)
Διάρκεια ψωρίασης (έτη), mean (SD)	14,8 (8,2)	17,5 (8,4)	13,8 (7,2)
Οιδηματώδεις αρθρώσεις, mean (SD)	3,4 (2,1)	3,96 (2,46)	4,1 (2,8)
Ευαίσθητες αρθρώσεις, mean (SD)	10,8 (4,2)	10,08(3,6)	9,8 (3,2)
DAS-28, mean (SD)	5,7 (0,75)	5,78(0,66)	5,6 (0,72)
PASI scores, mean (SD)	10,8 (2,19)	10,72(2,76)	10,4 (2,3)
Πρόσληψη DMARDs , N (%)	20,0 (66,7)	25,0 (100)	5,0 (50)
Πρόσληψη πρεδνιζόνης, N (%)	7,0 (23)	8,0 (32)	2,0 (20)
Δακτυλίτιδα, N (%)	4,0 (13,3)	3,0 (12)	2,0 (20)
Αξονική προσβολή, N (%)	3,0 (10)	2,0 (8)	1,0 (10)
Ιριδοκυκλίτιδα, N (%)	2,0 (6,7)	2,0 (8)	1,0 (10)
TKE, mean (SD)	34,5 (23,54)	47,84 (16,12)	42,64 (18,23)
CRP, mean (SD)	16,8(16,83)	17,52 (15,72)	18,21 (16,54)

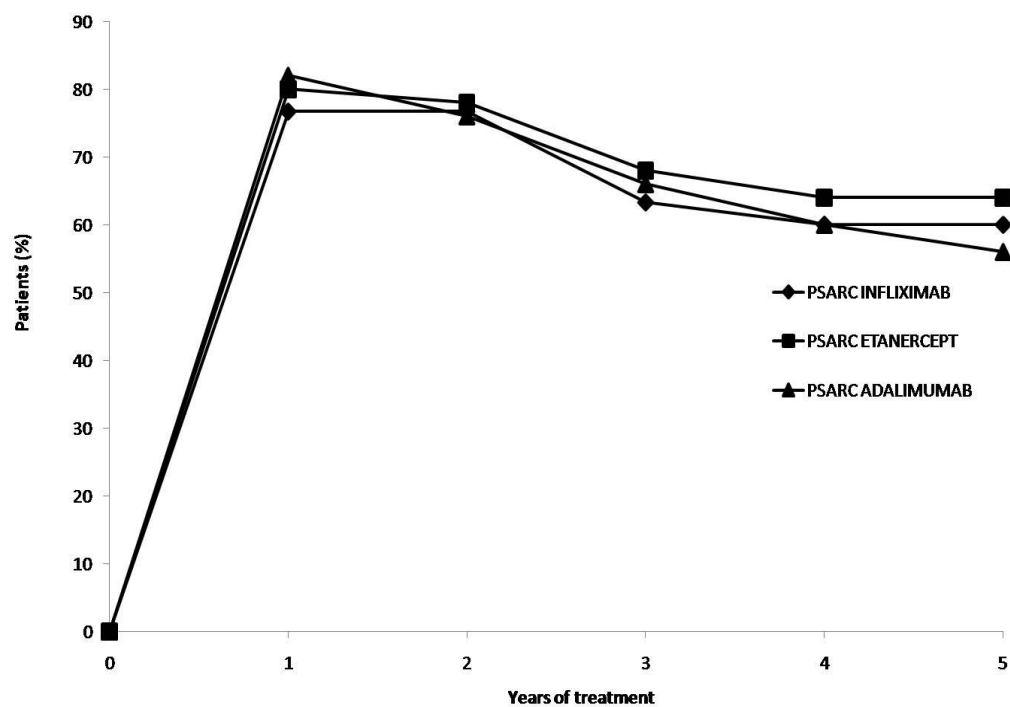
Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι όλοι οι ασθενείς και στις δύο ομάδες είχαν ενεργό νόσο όπως αυτό αντικατοπτρίζεται από τους υψηλούς δείκτες ενεργότητας της νόσου DAS-28, τα αυξημένα επίπεδα δεικτών οξείας φάσης (CRP,TKE) και τους υψηλούς δείκτες ενεργότητας του εξανθήματος PASI. Στο διάγραμμα 1 περιγράφεται το προφίλ της μελέτης για όλες τις ομάδες θεραπείας (σε ανάλυση intention to treat-ITT).

Αρθρική προσβολή

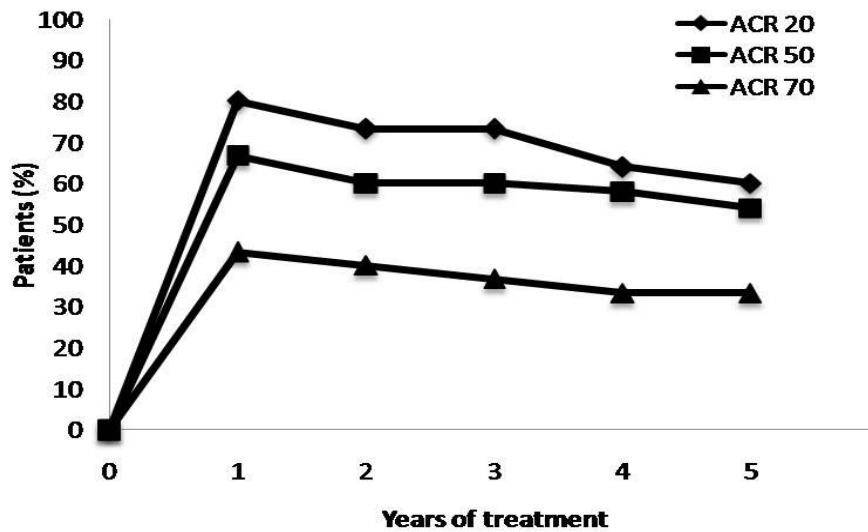
Οι ασθενείς υπό αγωγή και με τους τρεις αντι-TNFα αναστολείς, βίωσαν σημαντική βελτίωση αναφορικά με τα κριτήρια PsARC. Η βελτίωση αυτή διατηρήθηκε για διάστημα τουλάχιστον 5 ετών οπότε και ολοκληρώθηκε η μελέτη (Εικόνα 28). Ομοίως, σημαντική

βελτίωση στα κριτήρια ανταπόκρισης ACR 20, 50 και 70 παρατηρήθηκε μετά την ολοκλήρωση του ενός έτους θεραπείας η οποία διατηρήθηκε για ολόκληρη την περίοδο των 5 ετών σε όλες τις ομάδες θεραπείας (Εικόνες 29α, 29β, 29γ). Επιπροσθέτως, σε 2 ασθενείς κατά τη διάρκεια της μελέτης σημειώθηκε δακτυλίτιδα. Τέλος, ενώ 5 ασθενείς είχαν ιστορικό ιριδοκυκλίτιδας κατά την έναρξη, μόνο 1 ασθενής ανέφερε επεισόδιο ιριδοκυκλίτιδας καθ'όλη τη διάρκεια των 5 ετών παρακολούθησης.

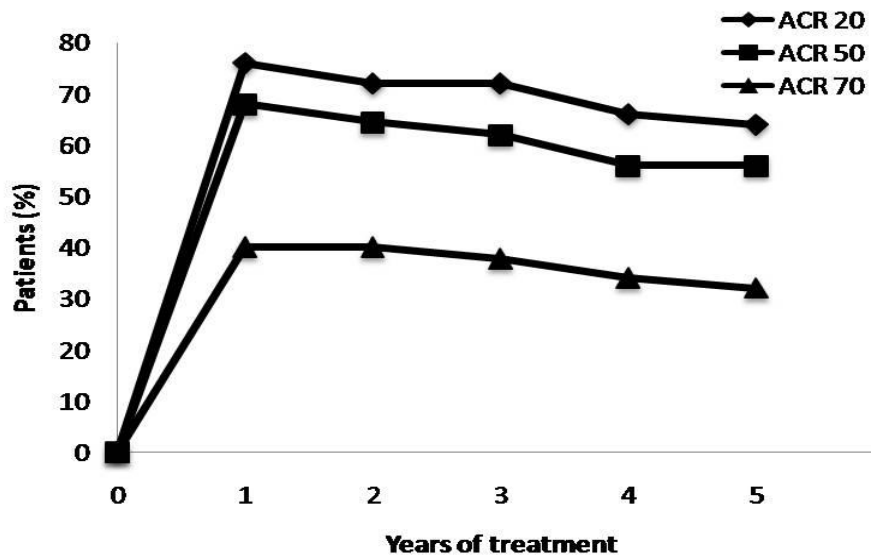
Εικόνα 28. Ποσοστό των ασθενών που βελτίωσαν τα κριτήρια PsARC κατά 20% (in an intention to treat analysis-ITT) και στις 3 ομάδες θεραπείας.



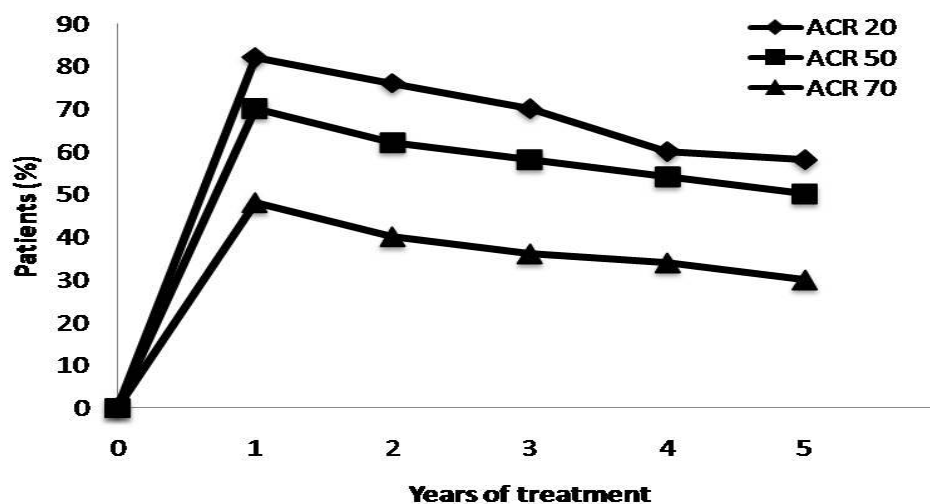
Εικόνα 29 α. Ποσοστό ασθενών υπό αγωγή με infliximab που εκπλήρωσαν τα κριτήρια ACR (in an intention to treat analysis-ITT).



Εικόνα 29 β. Ποσοστό των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με etanercept που βελτίωσαν τα κριτήρια ACR (ITT).

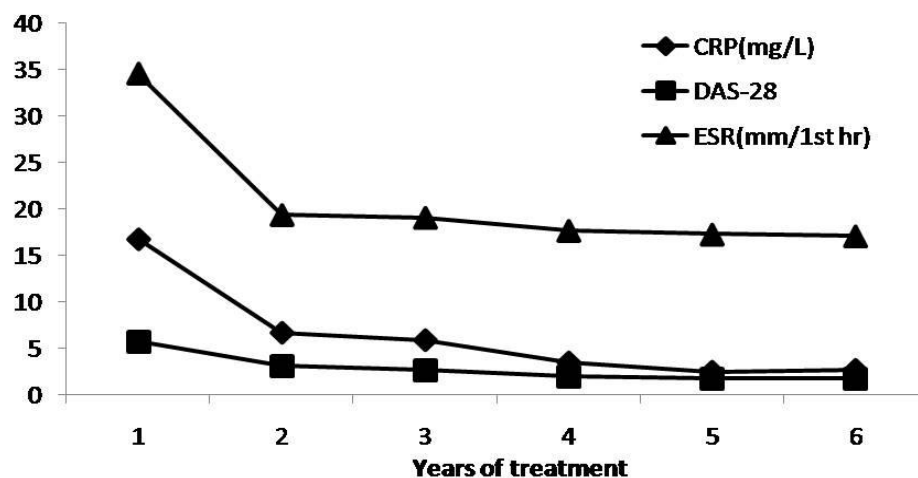


Εικόνα 29 γ. Ποσοστό των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με adalimumab που βελτίωσαν τα κριτήρια ACR (ITT).

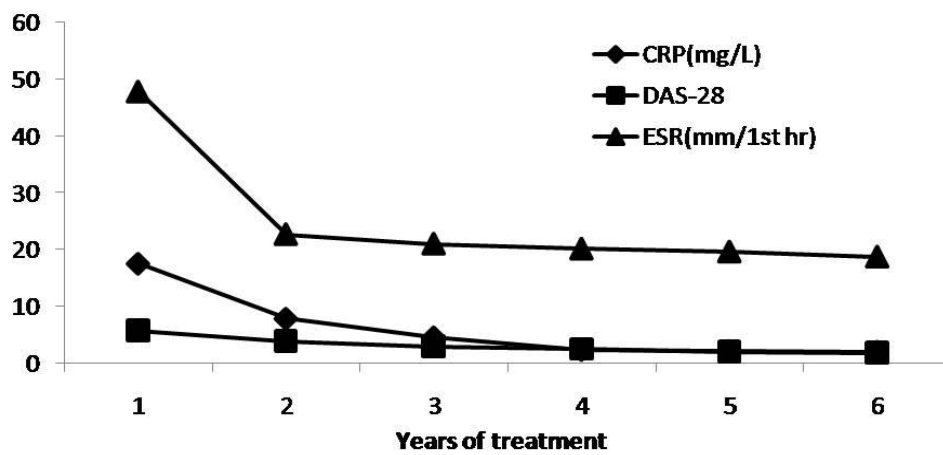


Επιπλέον, όπως περιγράφεται στις εικόνες 30α, 30β, 30γ, μία σημαντική μείωση σημειώθηκε στο DAS 28 score καθώς και στα επίπεδα της ΤΚΕ αλλά και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης κατά τη διάρκεια της μελέτης.

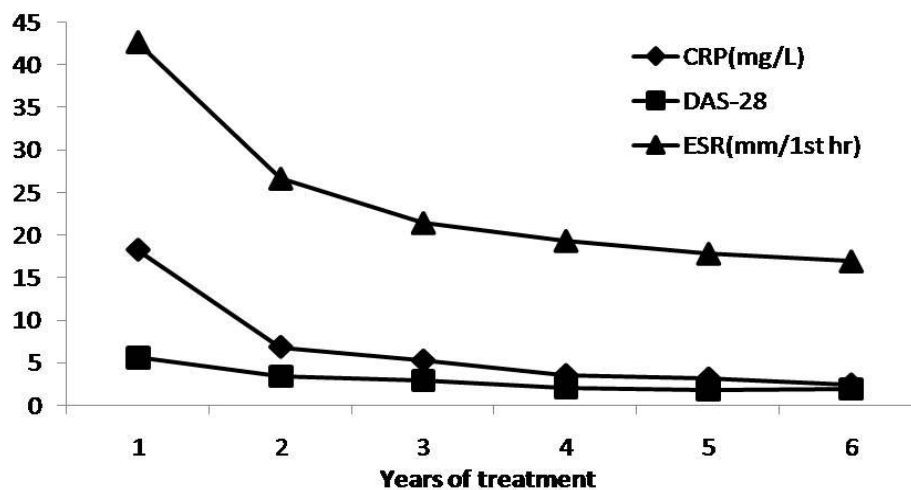
Εικόνα 30 α. Μείωση του DAS-28, της ΤΚΕ και της CRP στην ομάδα θεραπείας με infliximab.



Εικόνα 30 β. Μείωση του DAS-28, της TKE και της CRP στην ομάδα θεραπείας με etanercept.



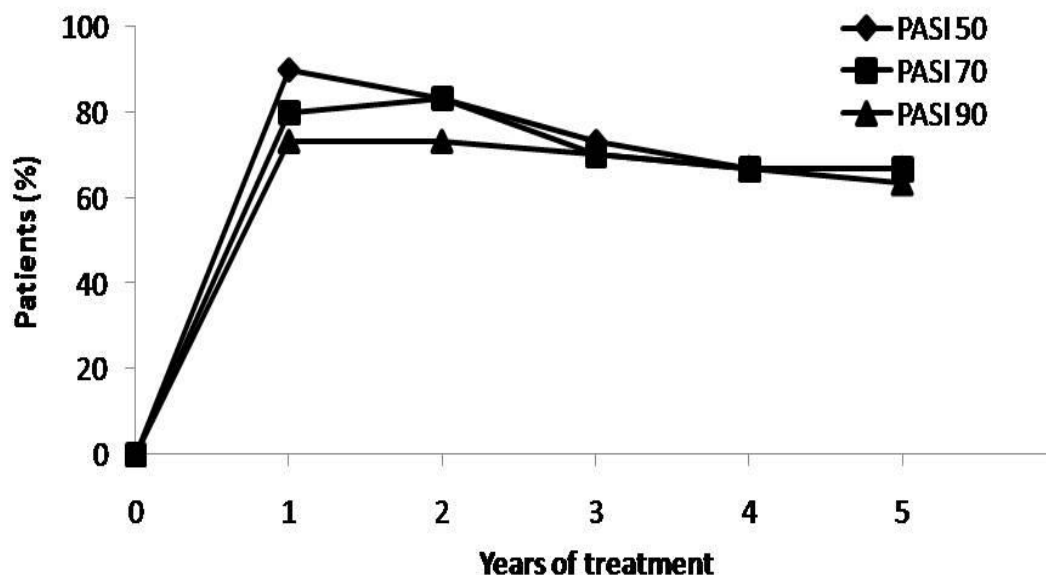
Εικόνα 30 γ. Μείωση του DAS-28, της TKE και της CRP στην ομάδα θεραπείας με adalimumab.



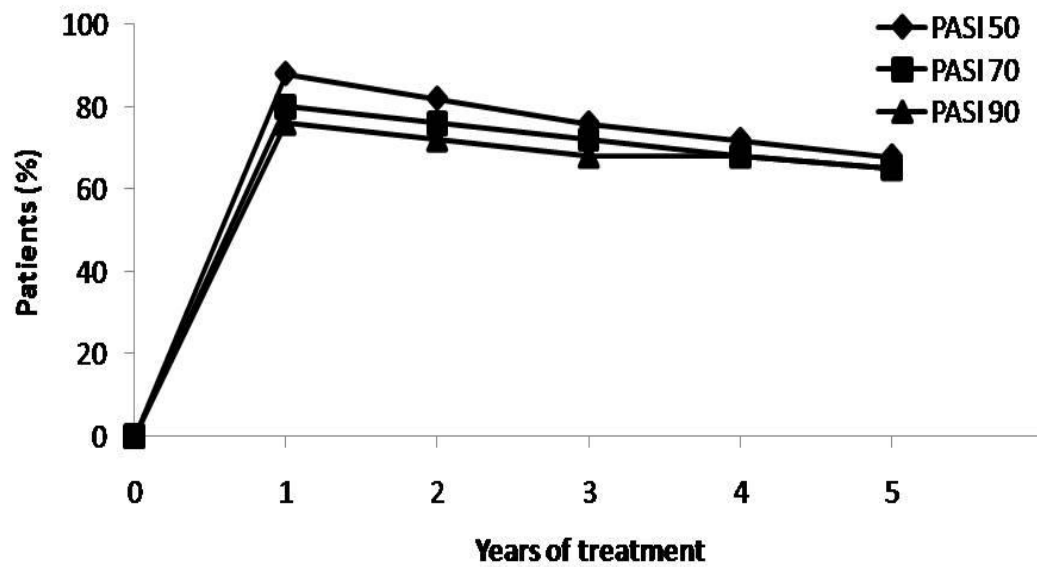
Δερματολογική προσβολή

Τα PASI scores κατά την έναρξη της μελέτης ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας (Πίνακας 25). Όλοι οι ασθενείς είχαν ενεργό και σοβαρή ψωρίαση με ένα μέσο όρο PASI score της τάξεως του 10,8 ($\pm 2,19$) όσον αφορά τους ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με infliximab, 10,72 ($\pm 2,76$) για τους ασθενείς που μπήκαν σε θεραπεία με etanercept και 10,4 ($\pm 2,3$) για τους ασθενείς που ξεκίνησαν αγωγή με adalimumab. Στο τέλος του πέμπτου έτους, τα αντίστοιχα PASI scores ήταν 1,3 ($\pm 4,3$) και 1,8 ($\pm 4,4$) για τις ομάδες θεραπείας με infliximab και etanercept και $2,1 \pm 3,8$ για την ομάδα του adalimumab. Οι ασθενείς που βρισκόταν σε αγωγή με τους αντι-TNFα αναστολείς βίωσαν επίσης μία σημαντική βελτίωση αναφορικά με το ποσοστό 50%, 70% και 90% βελτίωσης των κριτηρίων PASI (Εικόνες 31α, 31 β και 31 γ).

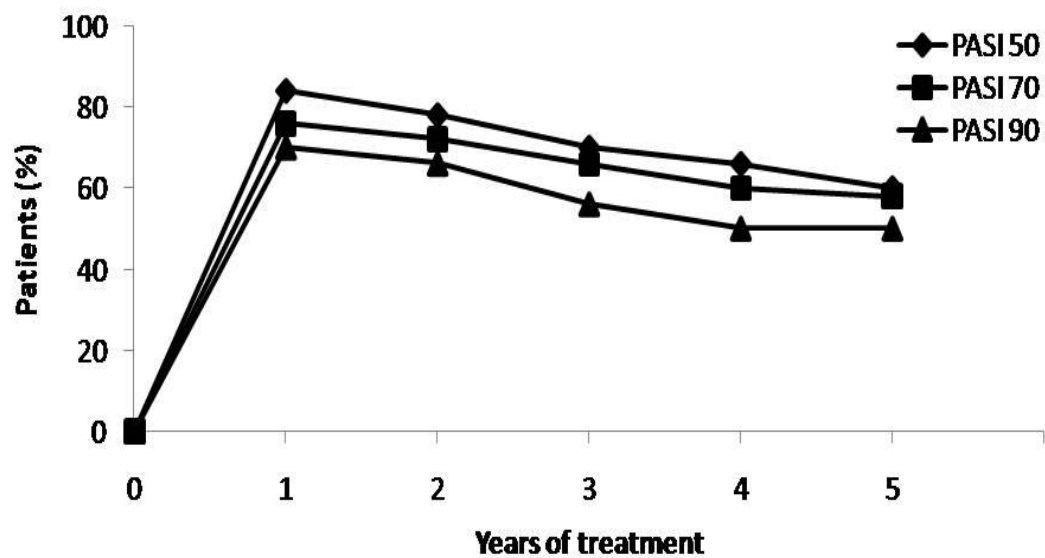
Εικόνα 31α. Βελτίωση του PASI score στην ομάδα του infliximab (in an intention to treat analysis).



Εικόνα 31 β. Βελτίωση του PASI score στην ομάδα του etanercept.



Εικόνα 31 γ. Βελτίωση του PASI score στην ομάδα του adalimumab.



Προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης του φαρμάκου

Στον Πίνακα 26 παρατίθεται η πολυπαραγοντική ανάλυση προγνωστικών παραγόντων επιβίωσης των φαρμάκων. Πολυπαραγοντικά μοντέλα ανάλυσης κινδύνου χρησιμοποιήθηκαν και εξετάστηκαν οι παρακάτω μεταβλητές :

- Ηλικία (έτη)
- Φύλο (άρρεν, θήλυ)
- Αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης
- Θεραπευτικές μεταβλητές (χρήση αντι-TNFα θεραπείας με ταυτόχρονη χορήγηση MTX).

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως σχετικός κίνδυνος (HR) με διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95% . Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με καλύτερα ποσοστά επιβίωσης σε καμία από τις παραμέτρους που χρησιμοποιήθηκε. Παρόλα αυτά, αξίζει να αναφερθεί ότι στα θήλεα άτομα σημειώθηκε μια τάση αναφορικά με καλύτερη επιβίωση του φαρμάκου και επομένως συνέχιση της θεραπείας με αντι-TNFα παράγοντες.

Πίνακας 26. Προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης και των δύο φαρμάκων. Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με καμία παράμετρο (εκτός από το θήλυ φύλο που σχετίζεται με μία τάση συνέχισης της θεραπείας).

Παράμετροι	P value	Hazard ratio	CI (Lower)	CI (Upper)
Ηλικία	0.925	0.997	0.938	1.060
Φύλο	0.055	4.746	0.908	24.821
Συγχορήγηση MTX	0.505	0.578	0.115	2.898
CRP	0.672	1.009	0.968	1.052

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Κατά τη διάρκεια των 5 ετών της θεραπείας με infliximab, 25 ασθενείς συνολικά ανέφεραν τουλάχιστον 1 παρενέργεια (83,3%). Οι παρενέργειες που βίωσαν οι ασθενείς στην ομάδα θεραπείας του infliximab ήταν όλες ήπιες προς μέτριες ως προς τη σοβαρότητά τους (Πίνακας 27). Όσον αφορά τους ασθενείς που βρισκόταν σε θεραπεία με etanercept, οι πιο συχνά αναφερόμενες παρενέργειες που σχετίζονται με την αγωγή (δηλαδή οι παρενέργειες που σημειώθηκαν σε ≥ 5 ασθενείς), περιγράφονται στον Πίνακα 28 και ήταν επίσης όλες ήπιες ως προς τη σοβαρότητα τους. Αναφορικά με τους ασθενείς που βρισκόταν σε αγωγή με adalimumab, οι παρενέργειες που σημειώθηκαν ήταν επίσης ήπιες έως μέτριες σε σοβαρότητα (Πίνακας 29). Εν κατακλείδι, αναφορικά με τις παρενέργειες και στις τρεις ομάδες θεραπείας, σε κανέναν ασθενή δε σημειώθηκε κάποια λοίμωξη (περιλαμβανομένης και της φυματίωσης) κατά τη διάρκεια της μελέτης. Δεν αναπτύχθηκε σε κανέναν σύνδρομο ερυθρεματώδους λύκου και δεν υπήχχαν αναφορές κυτταροπενίας ή νευρολογικών επιπλοκών.

Πίνακας 27. Περίληψη των παρενεργειών στην ομάδα θεραπείας με infliximab.

Πιο συχνά αναφερόμενες παρενέργειες ($\geq 5\%$), N (%)	5 έτη, πληθυσμός μελέτης (N=30)
Λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού	14 (46.7)
Διάρροια	5 (16.7)
Επιχείλιος έρπης	4 (13.3)
Αύξηση ηπατικών ενζύμων	4 (13.3)
Λοιμώξεις ουροποιητικού	6 (20)
Κεφαλαλγία	2 (6.7)
Θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα	3 (10)
Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις	3 (10)
Αλλεργικές αντιδράσεις που οδήγησαν στη διακοπή	10 (33.3)
Ασθενείς που αναφέρουν τουλάχιστον 1 παρενέργεια	25 (83.3)

Πίνακας 28. Περίληψη των παρενεργειών που σημειώθηκαν στους ασθενείς υπό αγωγή με etanercept.

Πιο συχνά αναφερόμενες παρενέργειες ($\geq 5\%$), N (%)	5 έτη, πληθυσμός μελέτης (N=25)
Λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού	10 (40)
Διάρροια	3 (12)
Επιχειλίδιος έρπης	2 (8)
Αύξηση ηπατικών ενζύμων	4 (16)
Λοιμώξεις ουροποιητικού	5 (20)
Κεφαλαλγία	2 (8)
Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις	5 (20)
Αλλεργικές αντιδράσεις που οδήγησαν στη διακοπή	2 (8)
Ασθενείς που αναφέρουν τουλάχιστον 1 παρενέργεια	18 (72)

Πίνακας 29. Περίληψη των παρενεργειών που σημειώθηκαν στους ασθενείς υπό αγωγή με adalimumab.

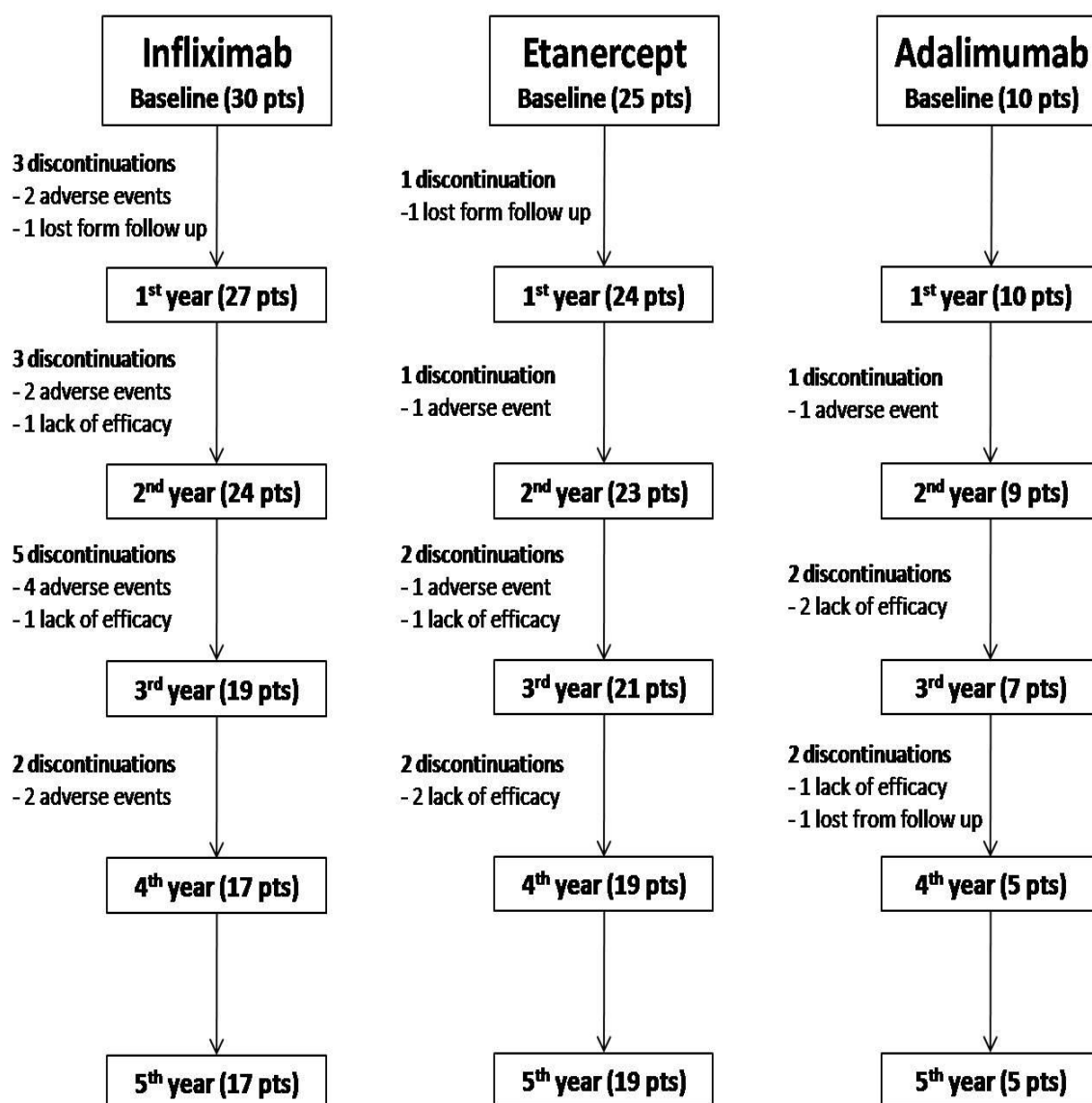
Πιο συχνά αναφερόμενες παρενέργειες ($\geq 5\%$), N (%)		5 έτη, πληθυσμός μελέτης (N=10)
Λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού	6 (60)	
Λοιμώξεις ουροποιητικού	1 (10)	
Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις	2 (20)	
Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων	2 (20)	
Διάρροια	1 (10)	
Επιχείλιος έρπης	2 (20)	
Αλλεργικές αντιδράσεις που οδήγησαν στη διακοπή	1 (10)	
Ασθενείς που αναφέρουν τουλάχιστον 1 παρενέργεια	7 (70)	

ΠΡΟΦΙΛ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.

Μετά τον πρώτο χρόνο θεραπείας με infliximab, το 90% των ασθενών συνέχισε τη θεραπεία, το 80% μετά τον δεύτερο χρόνο, το 63,3% κατά τη διάρκεια του τρίτου έτους, ενώ το ποσοστό αυτό ήταν 56,6% μετά τον τέταρτο χρόνο- ποσοστό το οποίο παρέμεινε σταθερό και κατά το πέμπτο έτος της μελέτης (Εικόνα 33). Συνολικά 13 ασθενείς αποσύρθηκαν από τη μελέτη κατά τη διάρκεια των 5 ετών της μελέτης. Δέκα εξ αυτών βίωσαν άμεσα αντιδράσεις υπερευαισθησίας (επομένως αναγκάστηκαν να αποσυρθούν), 1 ασθενής χάθηκε από την παρακολούθηση και 2 ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας-αν και το διάστημα μεταξύ των εγχύσεων είχε μειωθεί στις 6 εβδομάδες (Εικόνα 32). Αναφορικά με την επιβίωση του etanercept, παρατηρήσαμε ότι μετά τον πρώτο και δεύτερο χρόνο θεραπείας, το ποσοστό των ασθενών που συνέχισαν την αγωγή ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήσαμε στην ομάδα μελέτης του infliximab (96% και 92% τον πρώτο και δεύτερο χρόνο αντιστοίχως). Παρόλα αυτά, τα ποσοστά είναι διαφορετικά τα επόμενα χρόνια. Πιο συγκεκριμένα, μετά τον τρίτο χρόνο έναρξης της θεραπείας με etanercept, το 84% των ασθενών συνέχισαν τη θεραπεία, ενώ το ποσοστό αυτό ήταν 76% μετά τον τέταρτο χρόνο- ποσοστό το οποίο παρέμεινε σταθερό κατά τη διάρκεια του πέμπτου έτους οπότε και η μελέτη ολοκληρώθηκε (Εικόνα

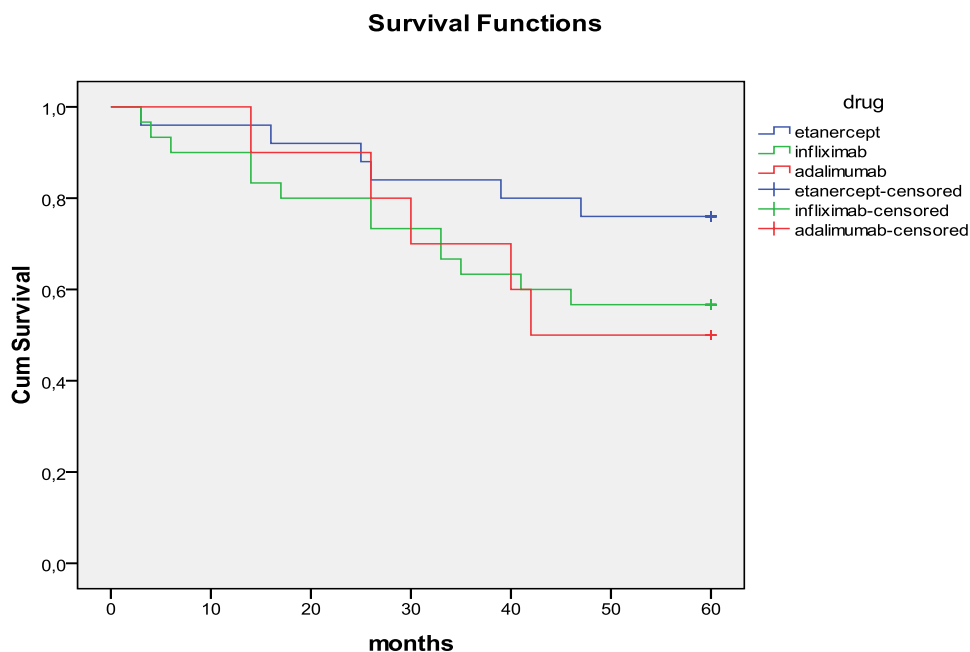
33). Συνολικά, 6 ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία με etanercept κατά το διάστημα των 5 ετών της μελέτης - 2 ασθενείς εμφάνισαν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (κυρίως ερυθρότητα και πόνο), 1 ασθενής χάθηκε από την παρακολούθηση και 3 αποσύρθηκαν από τη θεραπεία λόγω έλλειψης της αποτελεσματικότητας (Εικόνα 32). Όσον αφορά το προφίλ ασφαλείας του adalimumab, παρατηρήσαμε ότι δύο χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας, το 90% των ασθενών συνέχισαν την αγωγή, μετά το τρίτο έτος το ποσοστό ήταν 70%, ενώ μετά το τέταρτο το ποσοστό αυτό ήταν 50%- ποσοστό το οποίο παρέμεινε σταθερό μετά το πέρας των 5 ετών έναρξης της θεραπείας (Εικόνα 33). Συνολικά 5 ασθενείς διέκοψαν την αγωγή – 1 λόγω παρενεργειών, 3 λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας και, τέλος, 1 χάθηκε από την παρακολούθηση.

Εικόνα 32. Προφίλ της μελέτης όλων των ομάδων θεραπείας.



Εικόνα 33.

Επιβίωση του infliximab, του etanercept και του adalimumab για 30, 25 και 10 ασθενείς αντιστοίχως. Μετά το 5^ο έτος θεραπείας, η επιβίωση του infliximab ήταν 56,7% ενώ η αντίστοιχη για το etanercept ήταν 76% και για το adalimumab 50%.



III. ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ ΣΕ ΑΓΩΓΗ ΜΕ INFLIXIMAB: Μία 6-ετής μελέτη

Το σύνολο των σαράντα ασθενών που πήραν μέρος στην παρούσα μελέτη ήταν κατάλληλοι για θεραπεία με αντι-TNF παράγοντα. Είχαν όλοι αρνητική τη δοκιμασία mantoux και φυσιολογικές ακτινογραφίες θώρακα. Και οι σαράντα ασθενείς προσήλθαν στην κλινική με προσβολή του αξονικού σκελετού, ενώ οι εννιά εξ αυτών είχαν ταυτόχρονα προσβολή περιφερικών αρθρώσεων και οι επτά εκ των σαράντα ασθενών είχαν ιστορικό ιριδοκυκλίτιδας. Στον **Πίνακα 30** αναγράφονται τα κλινικά και δημογραφικά στοιχεία των ασθενών κατά την έναρξη της αγωγής. Και οι σαράντα ήταν άρρενες με μέση ηλικία 41,3 ($\pm 10,5$) ετών και με μέση διάρκεια νόσου 15,2 ($\pm 7,7$) έτη. Τέσσερις ασθενείς ήταν σε αγωγή με MTX, έπαιρναν πρεδνιζόνη (5mg/ημέρα), ενώ η

συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών ήταν σε καθημερινή αγωγή με ΜΣΑΦ (35/40, 87,5%). Όλοι οι ασθενείς είχαν ενεργό νόσο όπως αυτή αντικατοπτρίζεται από τους υψηλούς δείκτες BASDAI (μέσος όρος $62,8 \pm 11,9$) και τα υψηλά επίπεδα CRP κατά τη έναρξη (μέσος όρος $23,2 \pm 19,2$).

Πίνακας 30.

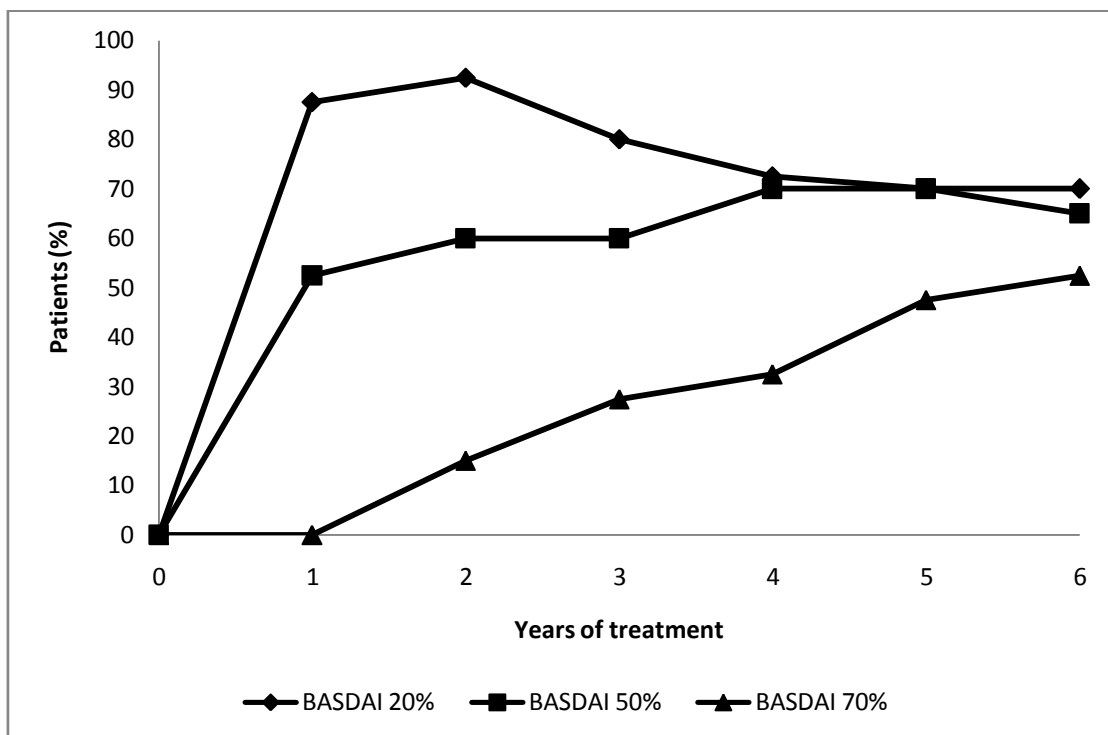
Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 40 ασθενών υπό θεραπεία με infliximab.

Άρρενες, N (%)	40 (100)
Ηλικία (έτη), mean (SD)	41.3 (10.5)
Διάρκεια νόσου (έτη), mean (SD)	15.2 (7.74)
Προσβολή περιφερικών αρθρώσεων, N (%)	9 (22.5)
Ιστορικό ιριδοκυκλίτιδας, N (%)	7 (17.5)
Πρόσληψη MTX, N (%)	4 (10)
Πρόσληψη ΜΣΑΦ, N (%)	35 (87.5)
Πρόσληψη πρεδνιζόνης (5 mg/day), N (%)	4 (10)
BASDAI, mean (SD)	62.8 (11.9)
TKE (mm/1 h)	33.2 (18.2)
CRP, mean (SD)	23.2 (19.2)

Όπως περιγράφεται στις Εικόνες 34 και 35, μετά την έναρξη της θεραπείας με infliximab, οι δείκτες BASDAI και ASAS βελτιώθηκαν σημαντικά και διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια των έξι ετών της μελέτης. Πιο συγκεκριμένα, μετά το τέλος του πρώτου έτους, το BASDAI 50% επιτεύχθηκε από το 52,5% των ασθενών, ενώ 24 εκ των 40 ασθενών (60%), σημείωσαν μείωση κατά 50% στο δείκτη BASDAI κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου έτους της μελέτης. Η κλινική ανταπόκριση σύμφωνα με τα κριτήρια BASDAI 50% ήταν συνεχής. Έτσι, μετά από έξι χρόνια αγωγής, το 65% των ασθενών (26/40) εκπλήρωσαν τα κριτήρια αυτά. Επιπλέον, το γεγονός ότι ένα υψηλό ποσοστό ασθενών βελτίωσαν το δείκτη BASDAI κατά 20% είναι αξιοσημείωτο. Επιπροσθέτως, αν και

κανένας εκ των ασθενών δεν βελτίωσε το δείκτη BASDAI κατά 70% κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της μελέτης, παρατηρούμε μια συνεχή αύξηση στον αριθμό των ασθενών που εκπλήρωσαν τα κριτήρια BASDAI 70% με την πάροδο των ετών.

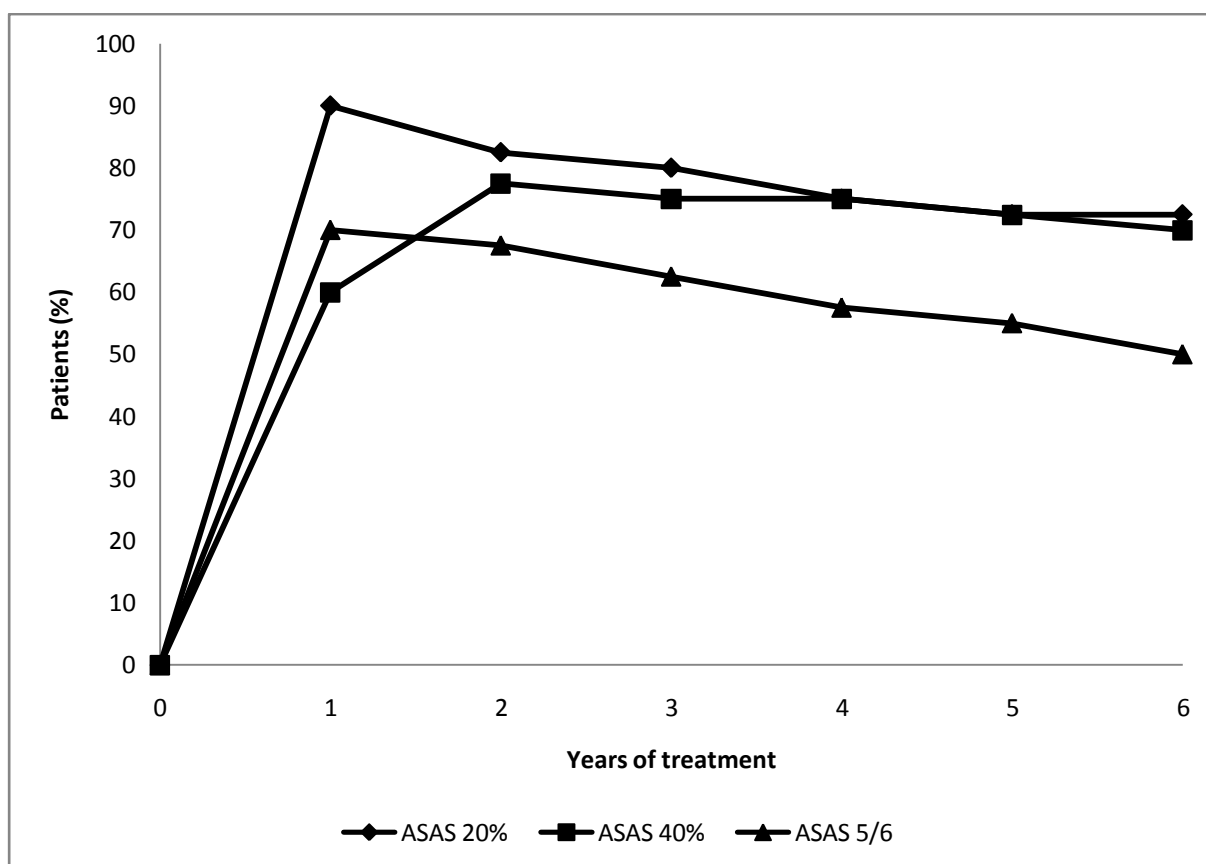
Εικόνα 34. Ποσοστό των ασθενών που βελτίωσαν τα κριτήρια BASDAI κατά 20%, 50% και 70% (in an intention to treat analysis-ITT) στην ομάδα θεραπείας με infliximab.



Αναφορικά με τα κριτήρια ASAS 20%, 40% και ASAS 5/6, μια σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε. Πιο συγκεκριμένα, μετά το τέλος του πρώτου έτους αγωγής, το ASAS 20% επιτεύχθηκε από το 90% των ασθενών, το ASAS 40% από το 60% και το ASAS 5/6 από το 70% αυτών. Μετά από δύο χρόνια αγωγής με infliximab, το ποσοστό των ασθενών που εκπλήρωσε τα κριτήρια ASAS 20% και 40% ήταν 82,5% και 77,5% αντιστοίχως, ενώ το 67,5% εκπλήρωσε τα κριτήρια ASAS 5/6. Ολοκληρώνοντας τα έξι

χρόνια της μελέτης, παρατηρήσαμε ότι το ASAS 20% εκπληρώθηκε από το 72,5%, ενώ το ASAS 40% από το 70% και το ASAS 5/6 από το 50% των ασθενών.

Εικόνα 35 Ποσοστό των ασθενών που βελτίωσαν τα κριτήρια ASAS κατά 20%, 50% καθώς και τα κριτήρια ASAS 5/6 (in an intention to treat analysis-ITT) στην ομάδα θεραπείας με infliximab.



Η κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία όπως αυτή εκτιμήθηκε από τους δείκτες BASDAI και ASAS συσχετίστηκε με σημαντική βελτίωση και στις εργαστηριακές παραμέτρους. Έτσι, μετά το τέλος του έκτου έτους αγωγής σημειώθηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση από την έναρξη της αγωγής στις συνολικές εκτιμήσεις ασθενούς και ιατρού, αλλά και στους μέσους όρους CRP, ΤΚΕ, αιματοκρίτη (Hct) και αιμοσφαιρίνης (Hb).

(Πίνακας 31, Εικόνα 36)

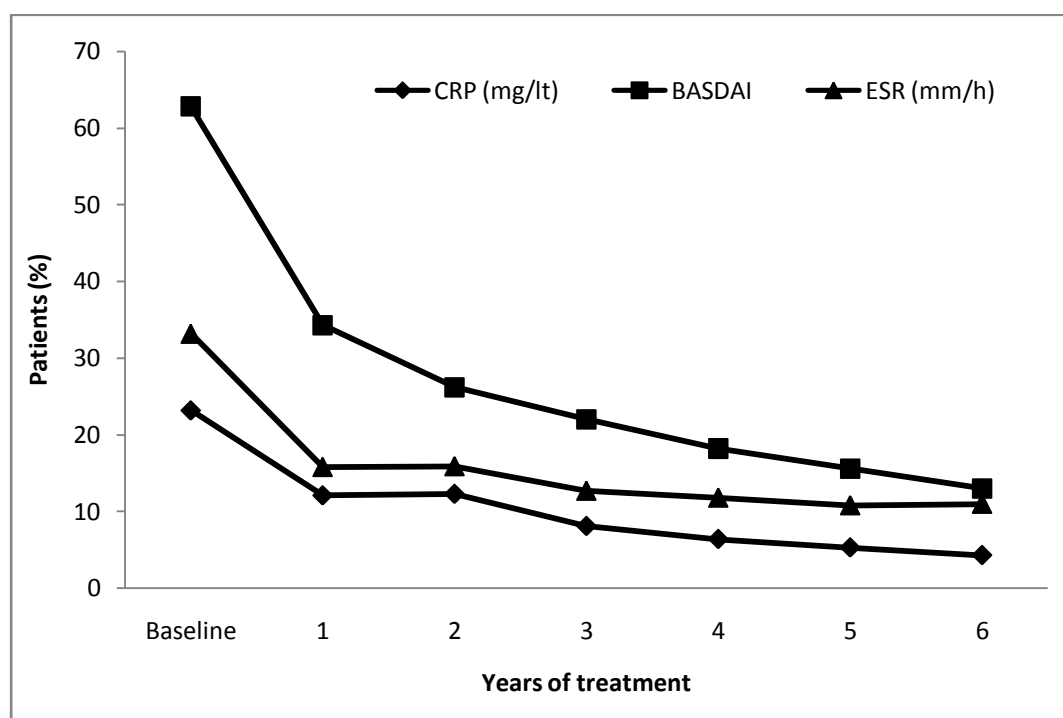
Επιπροσθέτως, μόνο ένας ασθενής μετά από τα έξι χρόνια της αγωγής εμφάνισε περιφερική αρθρίτιδα σε αντίθεση με τους εννιά ασθενείς που ξεκίνησαν τη μελέτη. Επιπλέον, ενώ επτά ασθενείς είχαν ιστορικό πρόσθιας ραγοειδίτιδας στην αρχή της μελέτης, μόνο δύο ασθενείς σημείωσαν έξαρση ραγοειδίτιδας σε όλη τη διάρκεια της εξαετούς παρακολούθησης.

Πίνακας 31.

Εκτίμηση της ανταπόκρισης βάση κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων μετά από 6 έτη θεραπείας

Παράμετροι ^a	Baseline	6 ^ο έτος
Συνολική αξιολόγηση της νόσου		
Ασθενείς (0-10 cm)	7,8 (1,22)	1,38 (0,86)
Ιατρός (0-10 cm)	7,6 (1,19)	1,67 (0,86)
BASDAI	6,28 (1,19)	1,5 (1,06)
CRP (mg/l)	23,2 (19,2)	6,0 (5,3)
TKE (mm/1 h)	33,2 (18,2)	11,0 (6,2)
Αιματοκρίτης	41,4 (2,7)	46,0 (2,2)
Αιμοσφαιρίνη	13,4 (2,0)	15,1 (0,8)

^aΕκφράζονται ως mean (SD). Το P value <0.001 στον έκτο χρόνο vs baseline για όλες τις συγκρίσεις.

Εικόνα 36

3.2. ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Κατά τη διάρκεια των έξι ετών της μελέτης, 34 ασθενείς συνολικά ανέφεραν τουλάχιστον μία παρενέργεια. Οι πιο συχνά αναφερόμενες παρενέργειες ήταν λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού (25/40), αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (12/40), και διάρροια (8/40). Καμία από τις παρενέργειες που σημειώθηκαν δεν ήταν σοβαρές, αντιθέτως όλες οι σχετιζόμενες με την αγωγή παρενέργειες ήταν ήπιες προς μέτριες αναφορικά με τη σοβαρότητά τους (Πίνακας 32).

Πίνακας 32.

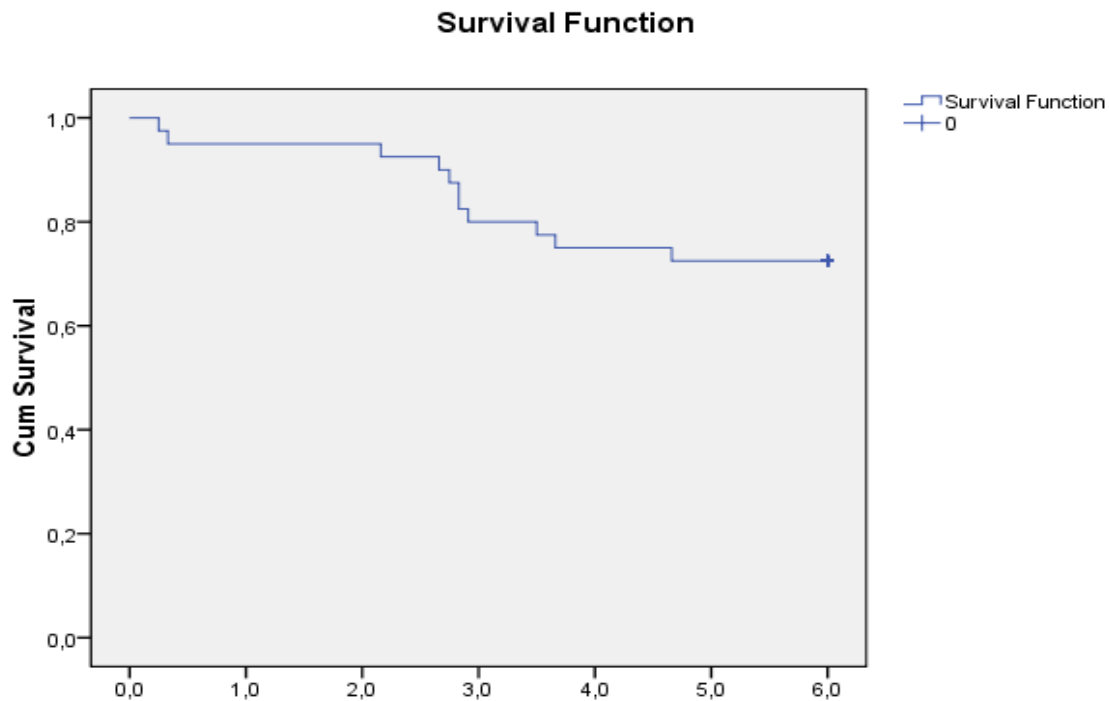
Περίληψη του συνόλου των παρενεργειών που έλαβαν χώρα κατά τη διάρκεια της εξαετούς περιόδου αγωγής με infliximab.

Πιο συχνά αναφερόμενες παρενέργειες ($\geq 5\%$), N (%) 6 έτη, πληθυσμός μελέτης (N=40)

Λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	25 (62.5)
Θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα	13 (32.5)
Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	12 (30)
Διάρροια	8 (20)
Επιχείλιος έρπης	6 (15)
Λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος	4 (10)
Ψωριασιόμορφες αλλοιώσεις	4 (10)
Ίλιγγος	3 (7.5)
Κεφαλαλγία	2 (5)
Ασθενείς που αναφέρουν τουλάχιστον 1 παρενέργεια	34 (85)

3.3. ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΤΟΥ INFLIXIMAB

Μετά το πρώτο και δεύτερο έτος της θεραπείας, η “επιβίωση του φαρμάκου” ήταν 95%, μετά τον τρίτο χρόνο μειώθηκε στο 80%, ενώ μετά τον τέταρτο χρόνο το ποσοστό αυτό έφτασε στο 72,5% το οποίο και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια του πέμπτου και έκτου έτους της θεραπείας (Εικόνα 37).

Εικόνα 37 Επιβίωση του infliximab κατά το διάστημα παρακολούθησης των 6 ετών.

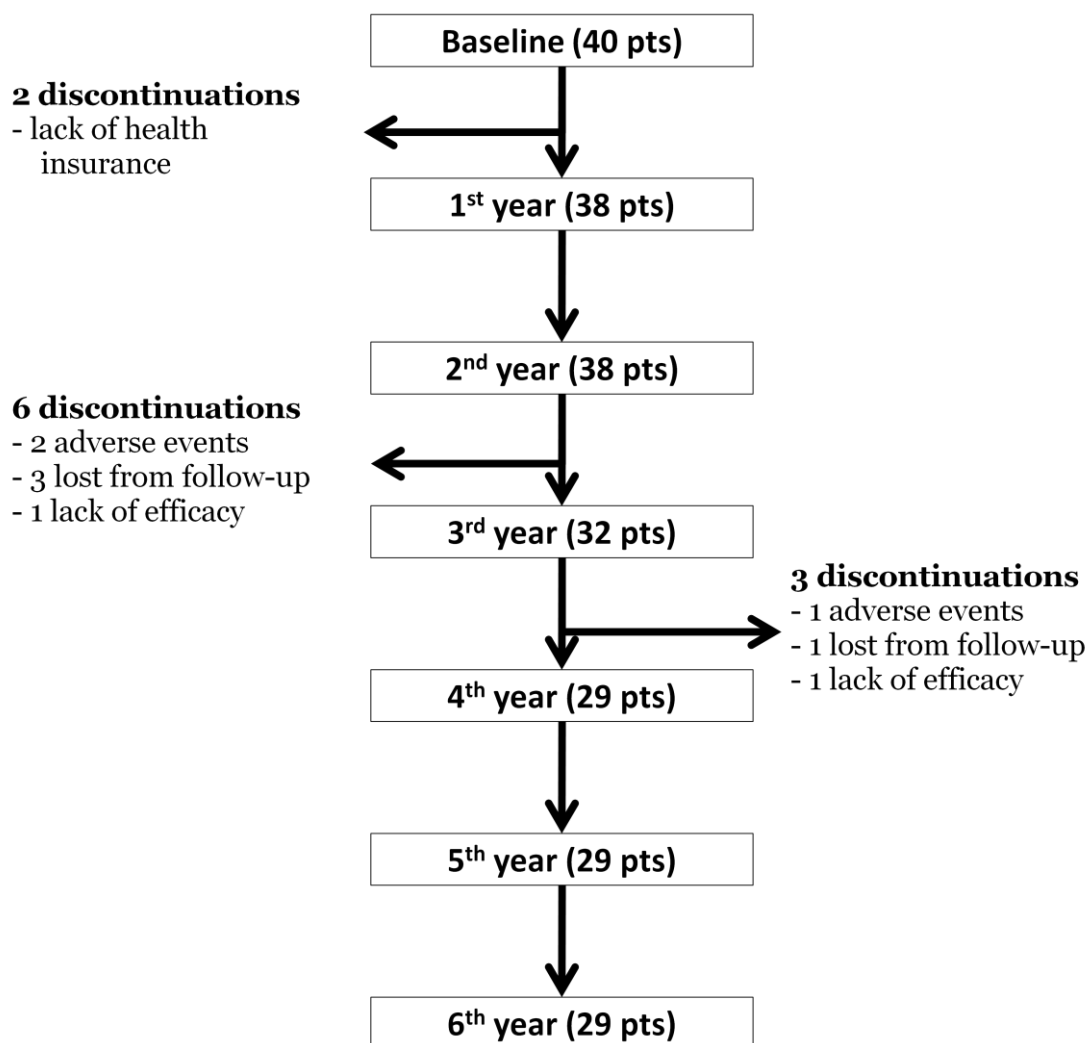
Το μεσοδιάστημα μεταξύ των εγχύσεων μειώθηκε από οκτώ στις έξι εβδομάδες για πέντε ασθενείς (1 ασθενής μετά το πρώτο έτος και 4 ασθενείς μετά το δεύτερο έτος). Το γεγονός αυτό πραγματοποιήθηκε λόγω κλινικών συμπτωμάτων όπως αυχεναλγία και πρωινή δυσκαμψία 10 με 12 ημέρες προ της επόμενης έγχυσης. Μετά την αλλαγή του μεσοδιαστήματος μεταξύ των εγχύσεων, οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν καλά και συνέχισαν τη θεραπεία.

3.4. ΠΡΟΦΙΛ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Συνολικά, έντεκα ασθενείς αποσύρθηκαν από τη μελέτη κατά το διάστημα των 6 ετών. Δύο ασθενείς διέκοψαν την αγωγή με infliximab μετά από δύο και τέσσερις εγχύσεις αντιστοίχως λόγω έλλειψης ασφάλισης υγείας. Τρεις εκ των έντεκα ασθενών βίωσαν άμεσα αντιδράσεις υπερευαισθησίας, επομένως αναγκάστηκαν να διακόψουν τη μελέτη. Τέσσερις ασθενείς χάθηκαν από την παρακολούθηση, ενώ δύο ασθενείς διέκοψαν την

αγωγή λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας αν και το μεσοδιάστημα μεταξύ των εγχύσεων είχε μειωθεί στις έξι εβδομάδες (Εικόνα 38).

Εικόνα 38



3.5. ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΑΝΤΙΠΥΡΗΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

Εκ του συνόλου των σαράντα ασθενών που πήραν μέρος στη μελέτη δεν ανιχνεύθηκαν σε κανέναν αντιπυρηνικά αντισώματα κατά την έναρξη. Κατά το τέλος του έκτου έτους της μελέτης, 13 ασθενείς συνολικά ανέπτυξαν αντιπυρηνικά αντισώματα, ενώ δύο εξ αυτών είχαν χαμηλούς τίτλους αντισωμάτων κατά ds-DNA. Κανένας ασθενής όμως δεν εκδήλωσε συμπτωματολογία ή κλινικά σημεία συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου.

IV. ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΡΡΕΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΣΕ ΑΓΩΓΗ ΜΕ INFLIXIMAB.

Οι 65 άρρενες ασθενείς είχαν μέση ηλικία $33,5 \pm 5,4$ έτη και μέση διάρκεια νόσου $14,8 \pm 6,5$ έτη. Αναγνωρίσαμε 4 άντρες με ΑΣ που τεκνοποίησαν 6 υγιή νεογνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους (Πίνακας 33).

Όλοι οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν καλά στη θεραπεία με infliximab χωρίς να σημειωθούν παρενέργειες. Οι εγχύσεις infliximab πραγματοποιούνταν κάθε 8 εβδομάδες σε όλους τους ασθενείς και ο αριθμός των εγχύσεων ποίκιλλε μεταξύ 10 και 31 όταν τεκνοποίησαν. Ωχρινοτρόπες και ωθυλακιοτρόπες ορμόνες, όπως επίσης και τεστοστερόνη δεν καταγραφόνταν μιας και δεν υπήρχε διαθέσιμος ορός. Κανένα μη υγιές μωρό δεν παρατηρήθηκε σε αυτή τη μελέτη. Επιπλέον, κανένας εκ των ασθενών μας δεν χρειάστηκε βοήθειαστηγονιμότητάτους.

ΠΙΝΑΚΑΣ 33. Χαρακτηριστικά των ασθενών με ΑΣ που τεκνοποίησαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με infliximab.

Ασθενής	Ηλικία (έτη)	Διάρκεια νόσου (έτη)	Δόση infliximab, mg/kg	Ημερομηνία 1ης έγχυσης	No. Εγχύσεων Σύλληψη του 1ου παιδιού	Κατά τη του 2 ^{ου} παιδιού	Ταυτόχρονη θεραπεία κατά τη σύλληψη
1	30	13	5	31/3/2004	14	24	Μεθοτρεξάτη
2	39	19	5	27/9/2005	10		
3	34	11	5	27/1/2005	14		
4	36	9	5	6/3/2002	14	31	

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

ΑΣΘΕΝΗΣ 1^{ος}

Άντρας 30 ετών διεγνωσμένος με ΑΣ από το 2004. Ο ασθενής είχε ολιγοαρθρίτιδα και αξονική προσβολή από το 1995 και βρισκόταν σε αγωγή με ΜΣΑΦ μέχρι το Μάρτιο του 2004 οπότε και ξεκίνησε την αγωγή ενδοφλεβίως με infliximab. Η δόση ήταν 5mg/kg ΣΒ (δηλαδή 350 mg εν προκειμένω για τον συγκεκριμένο ασθενή). Η χορήγηση ξεκίνησε με δόση φόρτισης στις εβδομάδες 0, 2, 6 και κάθε 8 εβδομάδες κατόπιν. Τον Αύγουστο του 2005 προστέθηκε μεθοτρεξάτη στην αγωγή του ασθενούς λόγω υψηλής δραστηριότητας της νόσου. Τρεις μήνες μετά, τέθηκε σε ύφεση κλινικά. Το Μάρτιο του 2006 η σύζυγός του κατέστη έγκυος, ενώ ο ίδιος βρισκόταν στην 14^η έγχυση infliximab. Το Δεκέμβριο του 2006, η σύζυγός του γέννησε ένα υγιές αγόρι. Ο ασθενής συνεχίζει την αγωγή του με infliximab και μεθοτρεξάτη, ενώ η σύζυγός του γέννησε και ένα δεύτερο υγιές αγόρι τον Ιούλιο του 2008.

ΑΣΘΕΝΗΣ 2^{ος}

Άντρας 39 ετών διεγνωσμένος με ΑΣ από το 2004. Τα συμπτώματα του ασθενούς ξεκίνησαν το 1989 με πρωινή δυσκαμψία, ολιγοαρθρίτιδα, χαμηλή οσφυαλγία και ιριδοκυκλίτιδα. Η αγωγή του αρχικά περιελάμβανε μεθοτρεξάτη και μικρές δόσεις πρεδνιζόνης το 2004 και προστέθηκε infliximab το Σεπτέμβριο του 2005. Ο ασθενής διέκοψε τη μεθοτρεξάτη τον Οκτώβριο του 2006 λόγω ναυτίας και εμέτου. Συνέχισε όμως τη θεραπεία με infliximab με συνεχή κλινική βελτίωση. Η σύζυγός του κατέστη έγκυος ενώ ο ίδιος βρισκόταν στη 10^η έγχυση του φαρμάκου και τελικά το 2007 γέννησε ένα υγιές παιδί.

ΑΣΘΕΝΗΣ 3^{ος}

Άντρας 34 ετών διεγνωσμένος με ΑΣ το 2005. Η συμπτωματολογία του αρχικά ξεκίνησε το 1997. Από το 1997 όπου άρχισαν τα πρώτα συμπτώματα ήταν σε αγωγή με ΜΣΑΦ μέχρι τον Ιανουάριο του 2005, οπότε και ξεκίνησε την αγωγή με infliximab. Ανταποκρίθηκε πολύ καλά στη θεραπεία και κατά τη 14^η έγχυση του φαρμάκου η σύζυγός του έμεινε έγκυος. Τελικά το 2007 γεννήθηκε ένα υγιές παιδί.

ΑΣΘΕΝΗΣ 4^{ος}

Άντρας 36 ετών διαγνώσθηκε με ΑΣ το 2002. Η έναρξη της νόσου ήταν το 1999 και τον Μάρτιο του 2002 τέθηκε σε αγωγή με infliximab. Το πρώτο παιδί του-ένα υγιές αγόρι- γεννήθηκε το Δεκέμβριο του 2004, ενώ ο ασθενής βρισκόταν στη 18^η έγχυση του infliximab σε πλήρη κλινική ύφεση. Το δεύτερο παιδί του-ένα υγιές κορίτσι- γεννήθηκε τον Οκτώβριο του 2007, ενώ ο ίδιος ήταν στην 36^η έγχυση infliximab.

V. ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ.

Δημογραφικά, ακτινολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΑΣ περιγράφονται στον Πίνακα 34. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν άρρενες με μία μέση ηλικία κατά την είσοδό τους στη μελέτη 42,06 ($\pm 10,34$) ετών και μία μέση διάρκεια νόσου 14,7 ($\pm 8,2$) ετών. Επιπροσθέτως, 11 εκ των 37 ασθενών (29,7%) είχαν ΑΣ με ταυτόχρονη περιφερική προσβολή, ενώ 4 εξ αυτών (10,8%) είχαν ιστορικό ιριδοκυκλίτιδας. Οι δημογραφικές μεταβλητές ηλικία και ύψος ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο ομάδων- ασθενών και υγιών μαρτύρων- ($p > 0,05$) (Πίνακας 35). Σύμφωνα με τα κριτήρια της Νέας Υόρκης για την ιερολαγονίτιδα, ο μέσος βαθμός ιερολαγονίτιδας ήταν $3,2 \pm 0,8$. (18,9% είχαν στάδιο 2 και 81,1% είχαν στάδιο 3 ή 4 ιερολαγονίτιδας). Επιπλέον, βαθμολογώντας τις ακτινογραφίες της σπονδυλικής στήλης καταλήξαμε σε ένα μέσο όρο mSASSS $31,9 \pm 19,6$. Μόνο ένας ασθενής συνολικά είχε ένα σπονδυλικό διαδισκιδικό κάταγμα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 34. Δημογραφικά, κλινικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΑΣ.

Ηλικία (έτη) (mean±SD)	42.06 ±10.34
Φύλο (%)	males (100%)
Διάρκεια νόσου (έτη) (mean±SD)	14.7 ±8.2
TKE (mean±SD)	16.7 ±12.6
CRP (mean±SD)	10.1 ±11.8
BASDAI (mean±SD)	20.07 ±14.4
BASFI (mean±SD)	23.14 ±16.4
mSASSS (mean±SD)	31.9 ± 19.6
Βαθμός ιερολαγονίτιδας (mean±SD)	3.2 ±0.8
Περιφερική προσβολή, N(%)	11/37 (29.7%)
Ιστορικό ιριδοκυκλίτιδας, N(%)	4/37 (10.8%)

ΠΙΝΑΚΑΣ 35. Συγκριτικά στοιχεία των ασθενών με ΑΣ και των υγιών μαρτύρων.

	ΑΣ	Υγιείς μάρτυρες	p value
Ηλικία	42.5 ±10.2	42.06 ±14.5	NS
Βάρος	79.6 ±12.7	83.1 ±13.4	NS
Ύψος	177.6 ±6.8	176.6 ±7.2	NS
BMI	26.04 ±4.02	27.6 ±3.8	NS

(Οι τιμές εκφράζονται ως mean,stdv. NS=non significant)

Το συνολικό, ολόσωμο BMD ήταν μειωμένο σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (p=0,042). Το BMD της σπονδυλικής στήλης ήταν παρόμοιο στους ασθενείς μας σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών μαρτύρων (Πίνακας 36). Αντίθετα, τα επίπεδα BMD στον αυχένα της

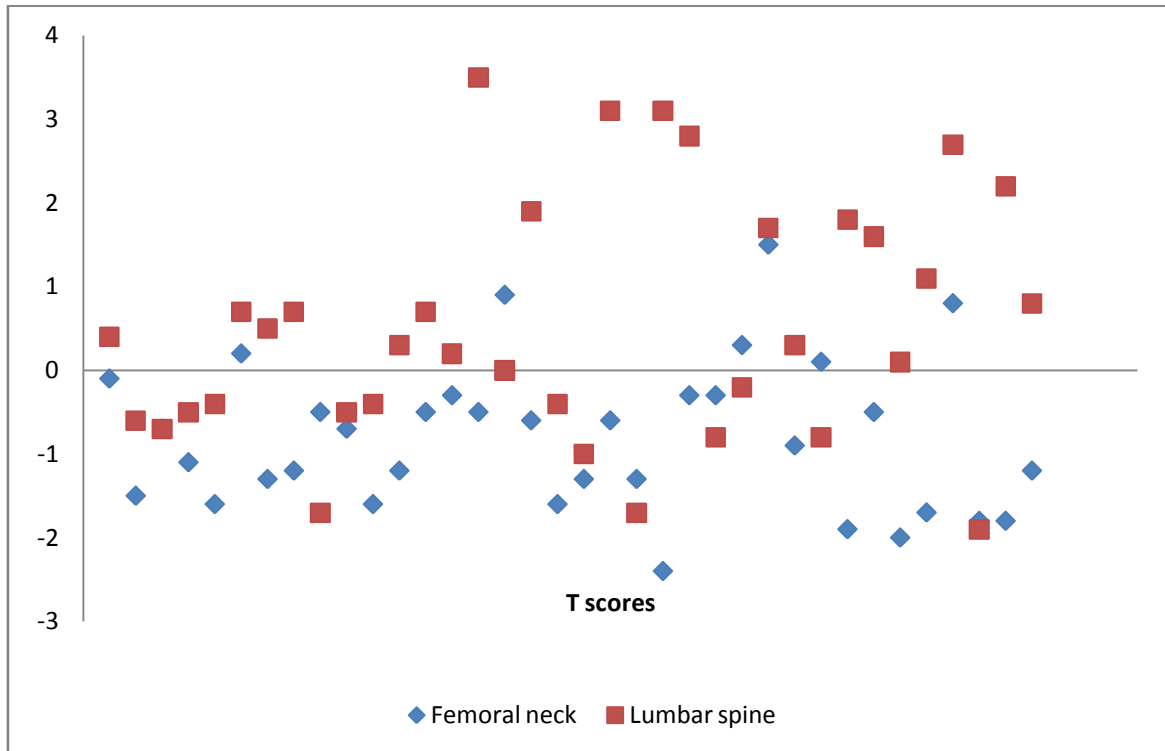
μηριαίας κεφαλής ήταν σημαντικά μειωμένα στην ομάδα των ασθενών ($p=0,025$). Επιπροσθέτως, ο λιπώδης ιστός και η μυϊκή μάζα ήταν επίσης σημαντικά μειωμένα στους ασθενείς μας ($p=0,045$ και $p=0,012$ αντιστοίχως). Από την άλλη μεριά, τα επίπεδα του ολικού BMC ήταν μικρότερα στην ΑΣ αλλά χωρίς στατιστική σημαντικότητα ($p=0,083$).

Τα T-scores ήταν επίσης μειωμένα στους ασθενείς (Πίνακας 36). Χρησιμοποιήσαμε τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για την οστεοπόρωση και βρήκαμε ότι στην οσφυϊκή μοίρα κανένας εκ των ασθενών δεν είχε οστεοπόρωση και 11,8% είχαν οστεοπενία (ομάδα υγιών μαρτύρων: 0% είχαν οστεοπόρωση και 14,7% οστεοπενία, $p=0,731$). Στον αυχένα της μηριαίας κεφαλής, παρατηρήσαμε ότι κανένας δεν είχε οστεοπόρωση, ενώ το 44,1% είχαν οστεοπενία (υγιείς μάρτυρες: 0% οστεοπόρωση, 11,8% οστεοπενία, $p=0,898$) (Εικόνα 39).

ΠΙΝΑΚΑΣ 36. Οστική πυκνότητα, σωματική σύσταση και T scores στους ασθενείς με ΑΣ και στους υγιείς-μάρτυρες.

	ΑΣ	Υγιείς μάρτυρες	P VALUE
BMD (mean,stdv)			
BMD οσφυϊκής μοίρας (g/cm ²)	1.13±0.17	1.05±0.12	0.054
BMD ισχίου (g/cm ²)	0.94±0.12	1.0±0.12	0.038
BMD αυχένα μηριαίας κεφαλής (g/cm ²)	0.83±0.12	0.89±0.11	0.025
Total body (mean,stdv)			
BMD (g/cm ²)	1.13±0.09	1.18±0.09	0.042
BMC (g)	2739.4±349.2	2758.3±370.5	0.083
Μυϊκή μάζα (g)	57126.2±7826.5	62188.3±8356.1	0.012
Λιπώδης μάζα (g)	19227.7±7613.5	22876.04±7781.8	0.045
T scores (median,min-max)			
T score οσφυϊκής μοίρας	0.00(-1.90,3.50)	-0.35 (-2.40, 2.90)	0.222
T score ισχίου	-0.65(-1.90,1.50)	-0.20 (-1.70, 1.30)	0.068
T score αυχένα μηριαίας κεφαλής	-0.80 (-2.40,1.50)	-0.30 (-1.80, 1.60)	0.019

Εικόνα 39. T scores στον αυχένα της μηριαίας κεφαλής και στην οσφυϊκή μοίρα των ασθενών με ΑΣ.



Εξετάσαμε επίσης τις συσχετίσεις μεταξύ των επιμέρους BMD (ολοσωματικό, οσφυϊκής μοίρας και αυχένas μηριαίας κεφαλής) και των ακτινολογικών σκορ (στάδιο ιερολαγονίτιδας και mSASSS), όπως επίσης και των παραμέτρων ενεργότητας της νόσου –τόσο κλινικών (BASDAI, BASFI) όσο και εργαστηριακών (TKE, CRP). Δεν υπήρχαν ξεκάθαρες στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ τους με την εξαίρεση του BMD στον αυχένα της μηριαίας κεφαλής για το οποίο βρέθηκε ότι είχε μία αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα TKE ($p=0,041$). Επιπροσθέτως, θα πρέπει να αναφερθούμε και στο γεγονός ότι παρατηρήσαμε μία τάση προς μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ του BMD στην οσφυϊκή μοίρα και της TKE. Επιπλέον, παρατηρήσαμε –όπως άλλωστε ήταν αναμενόμενο- μία θετική συσχέτιση μεταξύ του ακτινολογικού βαθμού mSASSS στην οσφυϊκή μοίρα και του BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Τέλος, καμία σημαντική σχέση δε σημειώθηκε μεταξύ των επιμέρους BMD και της διάρκειας της νόσου (Πίνακας 37).

Πίνακας 37. Συσχετίσεις μεταξύ της οστικής πυκνότητας (BMD) και κλινικών, εργαστηριακών και ακτινολογικών παραμέτρων, όπως επίσης και της διάρκειας νόσου.

Συσχετίσεις	Διάρκεια νόσου	BASDAI	BASFI	mSASSS	Ιερολαγονίτιδα	TKE	CRP
BMD ισχίου	0.842	0.596	0.355	0.627	0.706	0.107	0.636
BMD αυχένα μηριαίας κεφαλής	0.945	0.242	0.532	0.713	0.739	0.041 $r = -$ 0.363	0.931
BMD οσφυϊκής μοίρας	0.787	0.178	0.272	0.040 $r = 0.462$	0.892	0.053	0.134
Ολόσωμο BMD	0.606	0.883	0.774	0.495	0.652	0.240	0.670

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

I. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΠΟΝΔΥΛΟΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η παρούσα μελέτη εκπονήθηκε με σκοπό να περιγραφούν τα κλινικά μοντέλα και η συχνότητα των διαφόρων αρθρικών και εξωαρθρικών εκδηλώσεων της ΑΣ και της ΨΑ. Για το λόγο αυτό, 400 συνολικά ασθενείς που εκπλήρωναν τα κριτήρια της Νέας Υόρκης [357] καθώς και τα ευρωπαϊκά κριτήρια ESSG[1] αντιστοίχως, πήραν μέρος στη μελέτη.

Η δημογραφική ανάλυση των αποτελεσμάτων, μας φανέρωσε ότι η ΑΣ είναι περίπου 7,5 φορές πιο συχνή στους άντρες σε σύγκριση με τις γυναίκες. Το γεγονός αυτό έρχεται σε αντίθεση με την αναφορά του Khan, σύμφωνα με την οποία η ΑΣ εμφανίζεται με τριπλάσια συχνότητα στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες [79] και συμφωνεί περισσότερο με τη μελέτη του J-H. Lee [358] κατά την οποία το κλάσμα άρρενες/θήλειες είναι 9/1.

Επιπλέον, η μέση ηλικία έναρξης της νόσου στην μελέτη μας ήταν 26,9 ($\pm 7,5$) έτη. Διάφορες άλλες μελέτες αναφέρουν ότι η μέση ηλικία έναρξης της νόσου είναι οι αρχές των 20 ετών [359] ενώ η μέση ηλικία έναρξης κατά τον Khan είναι τα 25 έτη- γεγονός που έρχεται σε συμφωνία με τη δική μας μελέτη.

Επίσης, αναλύσαμε τις διαφορές των κλινικών εκδηλώσεων μεταξύ αντρών και γυναικών. Η μέση ηλικία έναρξης της νόσου στις γυναίκες έχει αναφερθεί ότι είναι μεταξύ 22 και 38 ετών [360-362]. Δύο μελέτες που συνέκριναν άντρες και γυναίκες, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ΑΣ εμφανίζεται 2 ή 4 χρόνια αργότερα στις γυναίκες [361, 363]. Τα δικά μας στοιχεία κατέδειξαν επίσης ότι η ΑΣ εμφανίζεται στις γυναίκες 2,5 έτη αργότερα από τους άντρες.

Επιπροσθέτως, είναι γενικά αποδεκτό το γεγονός ότι η ΑΣ στις γυναίκες παρουσιάζεται και με ταυτόχρονη περιφερική προσβολή. Διάφορες μελέτες αναφορικά με την ΑΣ στις γυναίκες έχουν αναδείξει επιπολασμό περιφερικής αρθρίτιδας που ποικίλλει μεταξύ του 23% και του 75% [361-366]. Παρόλα αυτά, στη μελέτη μας δεν φάνηκε κάτι τέτοιο. Συγκεκριμένα, αναδείχτηκε μια μεγαλύτερη συχνότητα περιφερικής προσβολής στους άντρες.

Επίσης, παρατηρήσαμε ότι οι άρρενες ασθενείς με ΑΣ πιο συχνά εμφάνισαν ιριδοκυκλίτιδα από ότι οι γυναίκες ασθενείς με ΑΣ (17,8% των ανδρών παρουσίασε κάποια στιγμή από την έναρξη της νόσου ιριδοκυκλίτιδα, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στις

γυναίκες ήταν 11,8%). Τα ευρήματα αυτά είναι σε συμφωνία με άλλες αναφορές [367]. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονίσουμε και το γεγονός ότι ενώ σε 4 ασθενείς αναδείχθηκαν αλλοιώσεις ειλεΐτιδας και σε 2 ασθενείς διαπιστώθηκε η ύπαρξη ανεπάρκειας αορτικής βαλβίδας, κανένας εκ του συνόλου των ασθενών δεν εμφάνισε συμπτώματα πνευμονικής ίνωσης. Επομένως, η επιπλοκή αυτή της ΑΣ φαίνεται ότι είναι πολύ σπάνια στην κοορτή των ασθενών μας.

Επιπλέον, για να εκτιμηθεί η επίδραση της νόσου ανάλογα με την ηλικία εμφάνισής της, συγκρίναμε τους ασθενείς με νεανικής αρχής ΑΣ (JOAS), με τους ενήλικες ασθενείς με ΑΣ (AOAS). Η JOAS γενικά παρατηρείται στο 10-21% του Καυκάσιου πληθυσμού [368, 369]. Στην παρούσα ανάλυση, η JOAS αντιπροσωπεύει το 11% του πληθυσμού με ΑΣ που πήρε μέρος στη μελέτη μας. Επίσης, κάποιες λιγότερες μελέτες έχουν αναδείξει την επίδραση της ηλικίας έναρξης στα κλινικά μοντέλα εμφάνισης της ΑΣ. Συγκεκριμένα, αναφέρουν ότι ασθενείς με JOAS συνήθως έχουν περιφερική αρθρίτιδα, ενθεσίτιδα και συστηματικά συμπτώματα κατά την έναρξη της νόσου, ενώ οι ασθενείς με AOAS συνήθως αναφέρουν συμπτώματα ραχιαλγίας και εμφανίζουν αντικειμενικά σημεία αξονικής προσβολής και προσβολής των ιερολαγονίων [368, 369]. Η περιφερική προσβολή ήταν κοινό εύρημα στην ομάδα μας με νεανικής αρχής ΑΣ, ακριβώς όπως αυτή αναφέρεται και στις προαναφερθείσες μελέτες.

Όσον αφορά την ΨΑ, 256 ασθενείς πήραν μέρος με σκοπό να ταυτοποιηθούν τα κλινικά χαρακτηριστικά των διαφόρων υποτύπων της ΨΑ στη ΒΔ Ελλάδα. Το δημογραφικό προφίλ στην ομάδα μελέτης μας παρουσιάζει ομοιότητες και διαφορές με προηγούμενες μελέτες [202, 207, 370]. Έτσι, παρατηρήσαμε ότι το άρρεν φύλο κυριαρχεί στους υποτύπους ΑΟ και ΣΠΟΝ, ενώ το θήλυ φύλο κυριαρχεί στον υπότυπο της ΣΠ. Επιπλέον, τα άτομα με ΣΠΟΝ εμφάνισαν τη νόσο σε μικρότερη ηλικία συγκριτικά με τους άλλους υποτύπους. Οι άνωθεν παρατηρήσεις είναι σε πλήρη ταύτιση με τις παρατηρήσεις στη μελέτη του Veale [207].

Η δακτυλίτιδα και η ονυχοδυστροφία δεν ανευρέθησαν στη συχνότητα που έχουν αναφερθεί σε άλλες μελέτες [201, 207, 370]. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΣΠ ήταν η πιο συχνή υποομάδα μιας και αποτελούσε το 48% του συνολικού πληθυσμού της ΨΑ, ακολουθούμενο από την ΑΟ (35,8%), την ΑΦΦ (8,3%) και τέλος από την ΣΠΟΝ (7,9%). Η εμφάνιση αυτή των υποτύπων της ΨΑ είναι παρόμοια με μια άλλη μελέτη που περιέλαβε 220 ασθενείς [202], κατά την οποία επίσης ανευρέθηκε ένα υψηλότερο ποσοστό –από αυτό που αναφέρεται σε άλλες μελέτες [201, 370, 371] – ασθενών με ΣΠ.

Επιπροσθέτως, παρατηρήσαμε ότι συμπτώματα προσβολής αξονικού σκελετού ήταν παρόντα σε 62 ασθενείς εκ του συνόλου των 256. Λιγότεροι ασθενείς με προσβολή των ΑΦΦ αρθρώσεων είχαν συμπτώματα οσφυαλγίας αν και η διαφορά αυτή ήταν μη στατιστικά σημαντική. Σε μια πρόσφατη μακροχρόνια προοπτική μελέτη ψωριασικής σπονδυλοαρθροπάθειας, η κινητικότητα του αξονικού σκελετού διατηρούνταν σε καλό επίπεδο παρά την ακτινολογική επιδείνωση [372]. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο ότι η αξονική προσβολή και η περιφερική αρθρίτιδα στην ΨΑ συμπεριφέρονται ανεξάρτητα.

Επιπλέον, έχουν διατυπωθεί διάφορες απόψεις για την κατηγοριοποίηση της ΨΑ [204, 370] βασισμένη στις διάφορες συχνότητες των κλινικών υποτύπων της αρθρίτιδας. Σε μία πρόσφατη μελέτη [204], μια νέα ταξινόμηση διατυπώθηκε σύμφωνα με την οποία παραμένει η υποομάδα της ΣΠΟΝ, όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς με ΨΑ συνδυάζονται σε 1 ομάδα και μία τρίτη υποομάδα περιλαμβάνει σπάνιες εξω-αρθρικές οστικές εκδηλώσεις, όπως το σύνδρομο SAPHO. Επίσης, αναλύσαμε τις διαφορές των κλινικών εκδηλώσεων μεταξύ ανδρών και γυναικών. Η μέση ηλικία έναρξης της νόσου στους άρρενες ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τις γυναίκες. Αναλύοντας τα δημογραφικά στοιχεία, καταλήξαμε στην παρατήρηση ότι ενώ κυριαρχεί το γυναικείο φύλο στην ΣΠ, στην ΣΠΟΝ υπάρχει μία σημαντική κυριαρχία των ανδρών έναντι των γυναικών. Επίσης, η ονυχοδυστροφία ήταν στατιστικά πιο συχνή στους άνδρες, ενώ η παρουσία ιριδοκυκλίτιδας σημειώθηκε ως εξωαρθρική εκδήλωση αποκλειστικά στο άρρεν φύλο.

Τέλος, θα πρέπει να αναφερθούμε και στο γεγονός ότι σε κανέναν εκ των 256 ασθενών με ΨΑ που πήρε μέρος στη μελέτη μας δεν σημειώθηκε παραμορφωτική αρθρίτιδα (ΑΜ). Γενικά, η συχνότητα της εμφάνισης της ΑΜ είναι σπάνια και πιθανώς να αντιπροσωπεύει προχωρημένα και τελικά στάδια των ασθενών με ΣΠ. Έτσι, κανένας εκ των ασθενών δεν προσήλθε στην κλινική μας με παραμορφωτική αρθρίτιδα, πιθανώς λόγω του μικρού μέσου χρονικού διαστήματος της νόσου.

Η μελέτη αυτή, αν και περιέλαβε μεγάλο αριθμό ασθενών, παρουσιάζει τους κάτωθι περιορισμούς:

1. Η συλλογή των στοιχείων ήταν αναδρομική
2. Η μελέτη βασίστηκε μόνο σε περιπτώσεις ασθενών που παρακολουθούνταν από τη ρευματολογική κλινική μας και όχι από ιδιωτικά ιατρεία της περιοχής μας.

Οι παράμετροι αυτοί θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

II. ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΣΕ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΑΝΤΙ-TNFα ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: ΜΙΑ 5-ΕΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗ

Η θεραπεία της ΨΑ απαιτεί προσοχή τόσο στη δερματική όσο και στην αρθρική προσβολή της νόσου παρά την έλλειψη άμεσης συσχέτισης μεταξύ της σοβαρότητας και των δύο εκδηλώσεων της νόσου. Η ΨΑ προσβάλλει αρχικά σχετικά νεαρούς ασθενείς (30-55 ετών) [217] σε σύγκριση με άλλες ρευματικές νόσους όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και σχετίζεται με μείωση της φυσικής λειτουργικότητας του ασθενούς, με μειωμένη ποιότητα ζωής και αυξημένη θνητότητα [375, 377, 387].

Με την είσοδο βιολογικών τροποποιητικών φαρμάκων και πιο συγκεκριμένα των αναστολέων του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF), η θεραπευτική φαρέτρα ενάντια στην ψωρίαση και την ΨΑ έχει αναπτυχθεί ραγδαία. Ο TNF διαδραματίζει έναν ουσιώδη ρόλο τόσο στην ψωρίαση όσο και στην ΨΑ. Είναι υπεύθυνος για τις φλεγμονώδεις αλλαγές που σημειώνονται στη δερματική και αρθρική προσβολή και αποτελεί παράγοντα ενεργοποίησης άλλων χυμοκινών και κυτταροκινών που πιθανώς να οδηγήσουν σε καταστροφή του χόνδρου και του οστού. Επομένως, η μείωση του TNF οδηγεί σε μία αξιοσημείωτη βελτίωση και στις δύο κύριες εκδηλώσεις-δερματικές και αρθρικές- και πιθανώς να προλαμβάνεται η καταστροφή των αρθρώσεων [255, 388-392]. Οι ασθενείς που πήραν μέρος στη μελέτη μας, αντιπροσωπεύουν έναν πληθυσμό με σαφή χαρακτηριστικά της ΨΑ όπως αρθρίτιδα, ψωρίαση και αρνητικό ρευματοειδή παράγοντα. Όλοι οι ασθενείς είχαν σοβαρή ανθεκτική νόσο- γεγονός που αντικατοπτρίζεται στην πολυαρθρική συμμετοχή, στην ενεργό προσβολή του δέρματος, στα υψηλά επίπεδα DAS-28, καθώς και στις αυξημένες εργαστηριακές παραμέτρους (όπως η CRP και η ΤΚΕ).

Παράμετροι εκτίμησης της βελτίωσης των αρθριτιδικών συμπτωμάτων της ΨΑ έχουν εστιάσει πρωτίστως στα ACR και PsARC κριτήρια. Οι ασθενείς στην παρούσα μελέτη ανταποκρίθηκαν πολύ καλά στην αγωγή με όλους τους αντι-TNFα παράγοντες, σύμφωνα με τις παραμέτρους αυτές. Πιο συγκεκριμένα, 5 χρόνια μετά τη θεραπεία με infliximab, 60% των ασθενών πέτυχαν ανταπόκριση σύμφωνα με τα κριτήρια PsARC, ενώ το ποσοστό αυτό ήταν 64% για εκείνους που βρισκόταν σε αγωγή με etanercept και 56% για τους ασθενείς υπό αγωγή με adalimumab. Επιπλέον, ο άλλος πρωτεύων στόχος της μελέτης επίσης εκπληρώθηκε μιας και 5 χρόνια μετά τη θεραπεία με infliximab, το 60% των ασθενών ανταποκρίθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια ACR 20 και το 64% των ασθενών, καθώς και το 58% των ασθενών που ήταν σε αγωγή με etanercept και adalimumab, είχαν ανταπόκριση κατά ACR 20.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία διαπιστώθηκε επίσης μέσω της βελτίωσης στον δείκτη DAS-28, καθώς και των επιπέδων CRP και TKE. Το γεγονός ότι σημειώθηκε μία σημαντική μείωση στις παραμέτρους αυτές κατά τη διάρκεια της μελέτης μετά την έναρξη της αγωγής με αντι-TNFα παράγοντες, καταδεικνύει πως η ενεργότητα της νόσου υποχώρησε σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Πέραν του γεγονότος της βελτίωσης της αρθρικής συμπτωματολογίας, οι ασθενείς και στις τρεις ομάδες παρουσίασαν μία ταχεία και εμμένουσα βελτίωση στη δερματική προσβολή της νόσου. Έτσι, με το τέλος της μελέτης στο 5^ο έτος, το μέσο PASI score μειώθηκε τόσο στους ασθενείς με infliximab όσο και σε εκείνους υπό θεραπεία με etanercept και adalimumab. Επιπροσθέτως, μετά το πρώτο έτος της μελέτης, μία βελτίωση κατά 50%, 70% και 90% στον δείκτη PASI πραγματοποιήθηκε από το 90%, 80% και 73,3% εκ των ασθενών υπό θεραπεία με infliximab, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά στους ασθενείς υπό θεραπεία με etanercept ήταν 88%, 80% και 76% και στους ασθενείς με adalimumab τα ποσοστά ήταν 84%, 76% και 70% αντιστοίχως. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι ασθενείς σε όλες τις κατηγορίες φαρμάκων διατήρησαν την ανταπόκριση της δερματικής προσβολής καθ'όλη τη διάρκεια των 5 ετών της μελέτης.

Το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήσαμε στη μελέτη αυτή ήταν παρόμοιο με εκείνο που έχει αναφερθεί σε άλλες αντίστοιχες μελέτες [338, 393, 394]. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι η πλειοψηφία των ασθενών που αποσύρθηκαν από τη μελέτη ήταν εκείνοι που βίωσαν κάποια αλλεργική αντίδραση κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Σημαντικό όμως είναι και το ότι δεν εκδηλώθηκε καμία σοβαρή λοίμωξη στους ασθενείς που πήραν μέρος στη μελέτης -περιλαμβανομένης της φυματίωσης- όπως επίσης και το ότι δεν ανιχνεύθηκε κάποιο σύνδρομο ερυθρεματώδους λύκου (lupus-like) σε όλο το διάστημα των 5 ετών. Η συγκεκριμένη μελέτη παρακολούθησης κατέδειξε ότι το ποσοστό των ασθενών που συνέχισαν την αγωγή με infliximab, etanercept και adalimumab είναι ικανοποιητικό, με μια εκτιμώμενη 5-ετή επιβίωση της τάξεως του 56,6%, 76% και 50% αντιστοίχως. Τα αποτελέσματά μας ενδυναμώνουν την άποψη ότι οι ασθενείς με ΨΑ έχουν παρόμοια ποσοστά συνέχισης της θεραπείας με αντι-TNFα παράγοντες με τους ασθενείς με ΡΑ που βρίσκονται σε αγωγή με αντι-TNF θεραπείες. Μία ανάλυση ασθενών με ΡΑ από το Βρετανικό αρχείο καταγραφής των βιολογικών θεραπειών (British Society for Rheumatology Biologics Register-BSRBR), ανέδειξε πως 65% των ασθενών που ξεκίνησαν αγωγή με αντι-TNF βιολογικό παράγοντα, συνέχισαν την αρχική θεραπεία με διάστημα άνω των 15 μηνών [395].

Κατά τρόπο αντίστοιχο, ένα κέντρο στη Γαλλία παρουσίασε ότι το 64% των ασθενών με ρευματικά νοσήματα δεν είχαν διακόψει τη θεραπεία με αντι-TNF παράγοντα για διάστημα 12 μηνών [396]. Αναφορικά με άλλες μελέτες που εξέτασαν τη συνέχιση της αγωγής με βιολογικές θεραπείες σε ασθενείς με ΨΑ, έχουν αναδειχθεί τα κάτωθι. Μία μελέτη από τα Ισπανικά αρχεία καταγραφής βιολογικών θεραπειών [397], έδειξε ότι 88% των ασθενών με ΨΑ συνέχισαν την αντι-TNF θεραπεία για 12 μήνες, ενώ μία πρόσφατη Νορβηγική μελέτη παρουσίασε ότι 77,3% των ασθενών με ΨΑ συνέχισαν την αρχική αντι-TNF αγωγή τους για μια συνεχή περίοδο 12 μηνών [398].

Στην παρούσα μελέτη αναδείχθηκε το γεγονός ότι καθ'όλη τη διάρκεια των 5 ετών της θεραπείας με αντι-TNFα βιολογικούς παράγοντες, σημειώθηκαν μεγαλύτερα ποσοστά επιβίωσης για τους ασθενείς που ήταν σε αγωγή με etanercept σε σχέση με εκείνους που ήταν σε αγωγή με infliximab και adalimumab. Τα ευρήματα αυτά βρίσκονται σε απόλυτη ταύτιση με τα ευρήματα που προέρχονται από τα Σουηδικά [399], τα Ισπανικά [400] και τα Βρετανικά [401] αρχεία καταγραφής των βιολογικών θεραπειών. Υπάρχουν διάφορες πιθανές αιτίες ερμηνείας των αποτελεσμάτων από τα αρχεία αυτά σχετικά με τη μεγαλύτερη επιβίωση της αγωγής με etanercept εν συγκρίσει με το infliximab και το adalimumab. Ο πιο σημαντικός λόγος έχει να κάνει με το γεγονός ότι μόνο το 22% των ασθενών που ήταν σε αγωγή με infliximab και πήραν μέρος στις μελέτες αυτές, έλαβαν τη δόση των 5 mg/kg ΣΒ, ενώ το υπόλοιπο 78% έπαιρναν τη δόση των 3 mg/kg ΣΒ που ήταν η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία της ΡΑ. Επιπροσθέτως, πρέπει να αναφερθούμε και στο γεγονός ότι το 73% των ασθενών με ΨΑ που περιελήφθησαν στις μελέτες αυτές έλαβαν τη θεραπεία με infliximab πριν το φάρμακο πάρει την επίσημη ένδειξη για την αντιμετώπιση της συγκεκριμένης νόσου.

Στη μελέτη μας θα πρέπει να δώσουμε έμφαση στο γεγονός ότι όλοι οι ασθενείς που ήταν σε θεραπεία με etanercept βρισκόταν σε ταυτόχρονη θεραπεία με MTX- όχι όμως και όλοι οι ασθενείς που ήταν σε αγωγή με infliximab, ενώ μόνο οι μισοί ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με adalimumab έπαιρναν ταυτόχρονα και MTX. Ο προαναφερθέν συνδυασμός (αντι-TNFα και MTX) έχει φανεί ως πιο αποτελεσματικός και ασφαλής στη θεραπεία ασθενών με ΡΑ και ΨΑ. Επίσης, πιθανώς συντελεί στην αποφυγή του σχηματισμού ανθρωπίνων αντιχιμαϊρικών αντισωμάτων (HACA) που είναι υπεύθυνα τόσο για την έλλειψη αποτελεσματικότητας του infliximab, αλλά και για τη δημιουργία αλλεργικών αντιδράσεων [402-405]. Επίσης, αξιοσημείωτο είναι και το γεγονός ότι η πλεοψηφία των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με infliximab που αποχώρησαν από τη μελέτη αναγκάστηκαν να αποσυρθούν λόγω αλλεργικών αντιδράσεων κατά τη διάρκεια των εγχύσεων και όχι λόγω αναποτελεσματικότητας του φαρμάκου. Στους περιορισμούς

της μελέτης μας συγκαταλέγονται το ότι η παρούσα μελέτη είναι ανοιχτή όπως επίσης και το γεγονός ότι τα αποτελέσματά μας βασίζονται σε ένα περιορισμένο αριθμό ασθενών. Από την άλλη, δε θα πρέπει να παραλείψουμε το γεγονός ότι η παρούσα μελέτη είναι η πιο εκτενής στην υπάρχουσα βιβλιογραφία αναφορικά με την 5-ετή εκτίμηση της αντι-TNFα θεραπείας.

III. ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ ΣΕ ΑΓΩΓΗ ΜΕ INFLIXIMAB: Μία 6-ετής μελέτη

Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε για να διερευνήσει πρωτίστως την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του infliximab, αλλά επιπλέον για να εκτιμηθεί η διάρκεια της απάντησης στη θεραπεία με infliximab. Στην παρούσα μελέτη, τα πρωταρχικά σημεία αποτελεσματικότητας επιβεβαιώθηκαν. Η βελτίωση στο δείκτη BASDAI κατά 50% ήταν σημαντική και διατηρήθηκε για όλη την περίοδο παρακολούθησης με υψηλά ποσοστά ασθενών να εκπληρώνουν τα κριτήρια αυτά κατά το τέλος του έκτου χρόνου (65%). Με ενδιαφέρον παρατηρήσαμε το γεγονός ότι όλες οι υπόλοιπες κλινικές παράμετροι σημείωσαν σημαντική βελτίωση η οποία διατηρήθηκε σε ολόκληρη την εξαετή περίοδο της μελέτης. Επιπροσθέτως, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επεισόδιο ιριδοκυκλίτιδας (5%), είναι πολύ μικρότερο από εκείνο που θα αναμέναμε βασισμένοι στις βιβλιογραφικές αναφορές [418]. Η περιφερική αρθρίτιδα δεν ήταν πρωταρχικός στόχος αυτής της μελέτης, αλλά το γεγονός ότι μετά το τέλος της παρακολούθησης των ασθενών μόνο ένας ασθενής εμφάνισε προσβολή περιφερικών αρθρώσεων, θα πρέπει να αναφερθεί.

Όσον αφορά την ασφάλεια, το infliximab ήταν καλά ανεκτό από τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη. Οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ήταν συχνές (82,5%), αλλά θα πρέπει να έχουμε υπόψη το γεγονός ότι δεν σημειώθηκε καμία σοβαρή λοίμωξη (περιλαμβανομένης της φυματίωσης), δεν έγινε καμία αναφορά συνδρόμου ερυθματώδους λύκου και μόνο τρεις περιπτώσεις αλλεργικής αντίδρασης κατά τη διάρκεια των εγχύσεων έλαβαν χώρα (αυτό πιθανώς οφείλεται στα αυστηρά κριτήρια εισαγωγής που χρησιμοποιήσαμε). Δώδεκα ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab παρουσίασαν αύξηση των ηπατικών ενζύμων, αλλά κανένας εξ αυτών δε διέκοψε τη θεραπεία λόγω της αύξησης αυτής. Επιπλέον, το γεγονός ότι τέσσερις ασθενείς (10%) ανέπτυξαν ψωριασικές δερματικές αλλοιώσεις μετά την έναρξη της θεραπείας με infliximab αξίζει να σημειωθεί μιας και, όπως έχει αναφερθεί πρόσφατα στη βιβλιογραφία, φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της αναστολής του TNF και των ανοσο-επαγόμενων δερματικών αλλοιώσεων [419].

Η συνολική εμπειρία αναφορικά με την ασφάλεια του φαρμάκου στη δική μας μελέτη ήταν παρόμοια με εκείνη που έχει περιγραφεί σε μεγάλα κέντρα καταγραφής αρχείων βιολογικών θεραπειών [420] καθώς και με εκείνη που έχει αναφερθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό αγωγή επίσης με infliximab [338, 394, 421]. Επιπροσθέτως, αν και το θεραπευτικό όφελος που αναδεικνύεται εδώ ταυτίζεται με εκείνο που έχουν αναφέρει και άλλες μελέτες [422, 423], η επιβίωση του φαρμάκου δεν διεξήχθη σε αυτές. Προηγούμενες αναφορές από την κλινική μας είχαν καταλήξει στο ότι μετά από τέσσερα χρόνια θεραπείας με infliximab σε ασθενείς με ΑΣ, η επιβίωση του φαρμάκου ήταν 77,9%. Στην παρούσα μελέτη, το ποσοστό ήταν επίσης υψηλό, φτάνοντας το 72,5% μετά από έξι χρόνια αγωγής. Η μείωση του ποσοστού επιβίωσης του infliximab μπορεί να ερμηνευθεί από το σχηματισμό των HACA. Από την άλλη, η διατήρηση των υψηλών ποσοστών των ασθενών που συνέχισαν τη θεραπεία μέχρι την ολοκλήρωσή της έξι χρόνια μετά, καταδεικνύει το γεγονός ότι αντισώματα που αναστέλλουν το infliximab δεν φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης. Η ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης, φαίνεται να μειώνει το σχηματισμό των HACA- όμως μόνο τέσσερις ασθενείς εκ των σαράντα που συμμετείχαν στη μελέτη έπαιρναν ταυτόχρονα infliximab και μεθοτρεξάτη. Ένας περιορισμός της μελέτης μας έγκειται στο γεγονός ότι τα αποτελέσματά μας βασίζονται σε έναν μικρό αριθμό ασθενών, καθώς και στο ότι ήταν μια ανοιχτή μελέτη. Από την άλλη, η μελέτη αυτή αντιπροσωπεύει μία από τις πιο μακροχρόνιες περιόδους αγωγής και παρακολούθησης που έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία σχετικά με την αποτελεσματικότητα και το προφίλ ασφάλειας των ασθενών με ΑΣ υπό αγωγή με infliximab. Τα αποτελέσματα αυτής της εξαετούς μελέτης καταδεικνύουν ότι το infliximab είναι ένα αποτελεσματικό, ασφαλές και καλά ανεκτό. Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών συνέχισε να βιώνει την ευνοϊκή επίδραση μετά και από έξι έτη θεραπείας, οδηγώντας σε υψηλό ποσοστό επιβίωσης του infliximab που άγγιξε το 72,5%.

IV. ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΡΡΕΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΣΕ ΑΓΩΓΗ ΜΕ INFLIXIMAB.

Η γονιμότητα, η αναπαραγωγή και η έκβαση της εγκυμοσύνης έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα. Έχει περιγραφεί μειωμένη πιθανότητα ωορρηξίας σε ασθενείς με ΡΑ σε σύγκριση με ασθενείς που άνηκαν σε ομάδα ελέγχου [437], ενώ νεαροί

ενήλικες με ιστορικό νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, παρουσίασαν σε μια άλλη μελέτη σημαντικά μειωμένη γονιμότητα [438].

Επιπροσθέτως, γυναίκες με σκληρόδερμα ήταν πιο επιρρεπείς στο να εμφανίσουν επιπλοκές στην εγκυμοσύνη τους- πιο συγκεκριμένα πρόωρους τοκετούς και μικρά τελειόμηνια νεογνά [439]. Από την άλλη, οι γυναίκες με ΑΣ έχουν τα ίδια ποσοτά γονιμότητας και τις ίδιες πιθανότητες επιπλοκών και φυσιολογικού τοκετού με τις υγιείς γυναίκες του γενικού πληθυσμού [440].

Άντρες με ΡΑ είχαν χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης σε σχέση με τους υγιείς άντρες, ενώ ένα σημαντικό ποσοστό εξ αυτών θεωρούνται υπογοναδικοί [441-443]. Επιπλέον, οι εξάρσεις ΡΑ φαίνεται ότι συσχετίζονται με παρατεταμένη καταστολή της λειτουργίας των όρχεων [444]. Επίσης, έχει αναφερθεί ότι ασθενείς με ΑΣ πιθανώς να διανύουν περιόδους μειωμένης libido [445], ενώ γενικά οι ασθενείς με ΣΠΑ έχουν κάποιου βαθμού υπογοναδισμό [446]. Τέλος, μία άλλη μελέτη έχει δείξει μία μικρή, αλλά όχι σημαντική μείωση στην ολική τεστοστερόνη στον ορό ασθενών με ΑΣ συγκρινόμενοι με την ομάδα ελέγχου [447].

Το infliximab είναι ένα χημειοκίνητο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι στον TNF που χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ΡΑ, οροαρνητικές ΣΠΑ, ψωρίαση και νόσο του Crohn [193, 350, 403, 424]. Αλλεργικές αντιδράσεις, αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων (κυρίως TB), αυτοάνοσα φαινόμενα, αναφορές λεμφώματος και απομυελινωτικές διαταραχές, συνιστούν τις παρενέργειες του infliximab. Οι παρενέργειες αυτές είναι παρόμοιες με τις παρενέργειες που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση και άλλων anti-TNFα βιολογικών παραγόντων [424, 448].

Καμία μητρική τοξικότητα, εμβρυοτοξικότητα ή τερατογένεση δεν παρατηρήθηκε από τη χρήση infliximab σε ένα μοντέλο τοξικότητας που πραγματοποιήθηκε σε ποντικούς από τον κατασκευαστή του φαρμάκου [449]. Τα ποσοστά ζώντων γεννήσεων, αποβολών και θεραπευτικής διακοπής της εγκυμοσύνης δεν εμφανίζονται σημαντικά διαφορετικά σε γυναίκες που έχουν εκτεθεί στο infliximab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους, σε σχέση με εκείνες που δεν έχουν εκτεθεί στο φάρμακο [450]. Επομένως, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του οργανισμού τροφίμων και φαρμάκων, το infliximab θεωρείται ότι ανήκει στην κατηγορία Β αναφορικά με τον κίνδυνο κατά την εγκυμοσύνη. Οι οδηγίες από τον κατασκευαστή αναφέρουν ότι το infliximab θα πρέπει να δίνεται σε έγκυες γυναίκες μόνο εφόσον είναι απολύτως απαραίτητο [424]. Όμως, υπάρχουν κάποιες αναφορές σχετικά με γυναίκες με φλεγμονώδεις αρθροπάθειες που ήταν σε αγωγή με αναστολείς του TNFα οι οποίες έμειναν έγκυες και γέννησαν υγιή παιδιά [451].

Στοιχεία αναφορικά με την επίδραση του infliximab στη ποιότητα του σπέρματος προέρχονται από μία μελέτη σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Συγκρίνοντας το σπέρμα αντρών προ και μετά τη έναρξη των εγχύσεων, αποδείχθηκε ότι υπήρξε μία σημαντική αύξηση στον όγκο του σπέρματος μετά την έγχυση του infliximab.

Επίσης, φάνηκε μία τάση προς τη μείωση της κινητικότητας του σπέρματος, ενώ σε μία μερίδα ασθενών παρουσιάστηκε μία σημαντική μείωση της φυσιολογικής οβάλ μορφής των σπερματοζωαρίων [436]. Όμως, το κατά πόσο τα ευρήματα αυτά συνιστούν διαταραχή στη γονιμότητα αποτελεί ένα πεδίο για περαιτέρω έρευνα.

Περιγράφουμε στην αναφορά αυτή 4 ασθενείς με ΑΣ που δεν εμφάνισαν κανένα πρόβλημα γονιμοποίησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με infliximab. Όλοι οι ασθενείς ήταν σε ύφεση όταν οι σύζυγοί τους έμειναν έγκυες. Οι περιπτώσεις αυτές παρέχουν στοιχεία αρκετά σημαντικά για τους άρρενες ασθενείς που είναι σε αγωγή με infliximab. Παρόλαυτα, περαιτέρω προοπτικές μελέτες είναι απαραίτητες για να ξεκαθαριστεί επίδραση του φαρμάκου στην ανδρική γονιμότητα

V. ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ.

Η μελέτη αυτή διεξήχθη ώστε να εκτιμηθεί η οστική πυκνότητα και η οστική σύνθεση σε άρρενες ασθενείς με ΑΣ. Τα στοιχεία που παρατίθενται στην αναφορά αυτή, καταδεικνύουν μία μείωση στο ολικό ολοσωματικό BMD, όπως επίσης και στον αυχένα της μηριαίας κεφαλής.

Διάφορες μελέτες έχουν αναφέρει σημαντική οστεοπόρωση στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης καθώς και στον αυχένα της μηριαίας κεφαλής ασθενών με πρώιμη ΑΣ [456], σπονδυλικά κατάγματα όχι μόνο σε προχωρημένη αλλά και σε πρώιμη ΑΣ [115] και μειωμένα επίπεδα οστικής πυκνότητας στην οσφύ και στον αυχένα της μηριαίας κεφαλής ακόμη και σε αρχικά στάδια της νόσου [457]. Τα αποτελέσματά μας βρίσκονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών [110, 452, 456-458] αλλά επίσης καταδεικνύουν ότι τα επίπεδα BMD της οσφυϊκής μοίρας ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών και των υγιών μαρτύρων. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στα συνδεσμόφυτα και στην οστεοποίηση των συνδέσμων τα οποία ψευδώς αυξάνουν το BMD της οσφυϊκής μοίρας [459]. Ο Devogelaer [460] ανέφερε μία σημαντική πτώση στο BMD της οσφυϊκής μοίρας σε ήπια ΑΣ, αλλά στην προχωρημένη ΑΣ οι τιμές BMD ήταν παρόμοιες με τους

υγιείς μάρτυρες. Ακόμη μία ψευδή αύξηση στην οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας έχει αναφερθεί σε θήλεις με οστεοπόρωση και οστεόφυτα [461].

Ο Will [457] έχει προτείνει ότι η οστεοπόρωση στην ΑΣ θα μπορούσε να αποτελεί πρωτοπαθές παθολογικό εύρημα αν και η παθοφυσιολογία της επιπλοκής αυτής δεν έχει τεκμηριωθεί. Ο ρόλος των κυτταροκινών στην ΑΣ έχει διερευνηθεί αλλά χωρίς να αναδειχθεί κάποια συσχέτιση [462] όπως επίσης και ο ρόλος των ορμονικών διαταραχών στην οστεοπόρωση της ΑΣ [463, 464]. Στη μελέτη μας, η οποία περιέλαβε μόνο άρρενες ασθενείς, χρησιμοποιήσαμε τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για την οστεοπόρωση, τα οποία έχουν θεσπιστεί για λευκές γυναίκες. Παρόλα αυτά, παρατηρήσαμε ότι ένα μέτριο ποσοστό ασθενών είχαν οστεοπενία στον αυχένα της μηριαίας κεφαλής και ένα μικρότερο ποσοστό είχαν οστεοπενία στην οσφύ (44% και 11,8% αντιστοίχως). Όμως, θα πρέπει να δώσουμε έμφαση στο γεγονός ότι και κάποιες μελέτες έχουν ερευνήσει τον πιθανό ρόλο της ελαττωμένης κινητικότητας ή της μειωμένης φυσικής δραστηριότητας [465] στον μηχανισμό της οστεοπόρωσης στην ΑΣ, η μείωση στην κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης δεν μπορεί να ερμηνεύσει την οστεοπενία του αυχένα της μηριαίας κεφαλής την οποία παρατηρήσαμε σε περίπου μισούς εκ των ασθενών μας (όλοι οι ασθενείς είχαν φυσιολογική κινητικότητα των ισχίων).

Η συνολική οστική πυκνότητα του σώματος εμφανίζεται να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες. Η μελέτη μας κατέδειξε ότι το ολοσωματικό BMD ήταν σημαντικά μειωμένο. Επιπροσθέτως, είναι αξιοσημείωτο το ότι το συνολικό, ολοσωματικό BMC –αν και χωρίς στατιστική σημαντικότητα– ήταν επίσης ελαττωμένο. Έτσι, αναδεικνύεται ότι η νόσος επηρεάζει ολόκληρο το σώμα και όχι μόνο τον αξονικό σκελετό και την περιοχή των ισχίων. Έχοντας υπόψη ότι η μείωση της μυϊκής μάζας του σώματος έχει συνδεθεί με τον TNFα, χρησιμοποιήσαμε τεχνικές ολοσωματικής πυκνότητας ώστε να επιβεβαιώσουμε τη μείωση στη συνολική μυϊκή μάζα των ασθενών εν συγκρίσει με τους υγιείς μάρτυρες. Προκαταρκτικά στοιχεία σε ασθενείς με ΡΑ έδειξαν ότι η μυϊκή μάζα ήταν επίσης μειωμένη και αντιστρόφως σχετιζόμενη με παραμέτρους δραστηριότητας νόσου και ανικανότητας [466]. Επιπλέον, παρατηρήσαμε μία μείωση στο άλλο μεγάλο τμήμα του σώματος, το λιπώδη ιστό, κάτι που συνήθως συμβαίνει πιο συχνά σε ασθενείς με σοβαρή νόσο.

Δεν αναδείξαμε κάποια συσχέτιση μεταξύ των επιμέρους BMD και των παραμέτρων ενεργότητας νόσου (BASDAI, BASFI, TKE, CRP), αλλά και της ακτινολογικής εξέλιξης (mSASSS, στάδιο ιερολαγονίτιδας). Μόνο η οστική πυκνότητα στον αυχένα της μηριαίας κεφαλής είχε μία αντίστροφη συσχέτιση με αυξημένα επίπεδα TKE και το BMD στην οσφυϊκή μοίρα παρουσίασε μία τάση προς μία αρνητική συσχέτιση με την TKE. Τα

προαναφερθέντα αποτελέσματα δείχνουν ότι πιθανώς η φλεγμονώδης δραστηριότητα διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στη μείωση της οστικής μάζας στη ΑΣ. Επίσης, τα αποτελέσματα της μελέτης μας ενδυναμώνουν την έλλειψη συσχετίσεων από άλλα κέντρα που επίσης έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της μειωμένης οστικής μάζας και της δραστηριότητας της νόσου στην ΑΣ [452, 457, 464]. Παρόλα αυτά, θα πρέπει να έχουμε υπόψη –πριν καταλήξουμε σε γρήγορα συμπεράσματα- ότι οι κλινικές μεταβλητές που συνήθως χρησιμοποιούνται σε αυτές τις μελέτες καταγράφονται κατά τη στιγμή της εισόδου των ασθενών στη μελέτη, ενώ η οστική απώλεια είναι μία μακροχρόνια διαδικασία. Υπάρχει, από την άλλη μεριά, μία αναφορά από τον Toussiro [458], σύμφωνα με την οποία αναδείχθηκε μία συσχέτιση μεταξύ ορισμένων δεικτών οστικής απορρόφησης και της ΤΚΕ σε ασθενείς με ΑΣ. Επιπροσθέτως, σε πολλές μελέτες, η οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ήταν σε χαμηλότερα επίπεδα σε ασθενείς με μικρή διάρκεια νόσου και ήταν πιο υψηλά σε ασθενείς με μακρό χρονικό διάστημα νόσου [456, 459, 467]. Αντιθέτως, κάτι τέτοιο δεν παρατηρήθηκε στη μελέτη μας στην οποία δεν σημειώθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ του BMD και της διάρκειας νόσου. Αυτό, βρίσκεται σε συμφωνία με άλλες αναφορές [468, 469] κατά τις οποίες η διάρκεια της νόσου πιθανώς δεν εμπλέκεται στην οστική απώλεια.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

I. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΠΟΝΔΥΛΟΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΑ.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΑΣ και της ΨΑ στη δική μας ομάδα ασθενών παρουσιάζουν αρκετές ομοιότητες με εκείνα που αναφέρονται σε άλλες μελέτες, εκτός από κάποιες διαφορές :

1. Η ΑΣ στη δική μας μελέτη ήταν περίπου 7,5 φορές πιο συχνή στους άνδρες από ότι στις γυναίκες, ενώ στη μελέτη του Khan η ΑΣ ήταν 3 φορές πιο συχνή στους άντρες.
2. Η περιφερική προσβολή δεν ήταν τόσο συχνή στη μελέτη μας σε σύγκριση με άλλες αναφορές.
3. Η περιφερική προσβολή σε ασθενείς με ΑΣ ήταν πιο συχνή στους άντρες από ότι στις γυναίκες.
4. Η δακτυλίτιδα και η ονυχοδυστροφία δεν ανευρέθησαν στη συχνότητα που έχουν αναφερθεί σε άλλες μελέτες.
5. Οι ασθενείς με ΣΠ ήταν η πιο συχνή υποομάδα μιας και ανευρέθηκε σε ποσοστό υψηλότερο από αυτό που περιγράφεται σε άλλες μελέτες.

II. ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΣΕ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΑΝΤΙ-TNF α ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: ΜΙΑ 5-ΕΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗ.

Τα αποτελέσματα της 5-ετούς μελέτης μας ενισχύουν την άποψη ότι και οι τρεις βιολογικοί παράγοντες είναι αποτελεσματικοί, ασφαλείς και καλά ανεκτοί σε ασθενείς με ΨΑ. Η κλινική βελτίωση πραγματοποιήθηκε και διατηρήθηκε καθ'όλη τη διάρκεια των 5 ετών παρακολούθησης με ικανοποιητική επιβίωση του infliximab και του adalimumab και υψηλή επιβίωση του etanercept.

III. ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ ΣΕ ΑΓΩΓΗ ΜΕ INFliximab: Μία 6-ετής μελέτη.

Τα αποτελέσματα αυτής της εξαετούς μελέτης καταδεικνύουν ότι το infliximab είναι ένα αποτελεσματικό, ασφαλές και καλά ανεκτό. Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών συνέχισε να βιώνει την ευνοϊκή επίδραση μετά και από έξι έτη θεραπείας, οδηγώντας σε υψηλό ποσοστό επιβίωσης του infliximab που άγγιξε το 72,5%.

IV. ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ ΣΕ ΑΡΡΕΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΣΕ ΑΓΩΓΗ ΜΕ INFLIXIMAB.

Περιγράφουμε στην αναφορά αυτή 4 ασθενείς με ΑΣ που δεν εμφάνισαν κανένα πρόβλημα γονιμοποίησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με infliximab. Όλοι οι ασθενείς ήταν σε ύφεση όταν οι σύζυγοί τους έμειναν έγκυες. Οι περιπτώσεις αυτές παρέχουν στοιχεία αρκετά σημαντικά για τους άρρενες ασθενείς που είναι σε αγωγή με infliximab. Παρόλαυτα, περαιτέρω προοπτικές μελέτες είναι απαραίτητες για να ξεκαθαριστεί επίδραση του φαρμάκου στην ανδρική γονιμότητα

V. ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ.

Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει ότι υπάρχει μία γενικευμένη μείωση στην οστική πυκνότητα σε ασθενείς με ΑΣ, όπως αυτό αντικατοπτρίζεται στις ολοσωματικές μετρήσεις και στις μετρήσεις του αυχένα της μηριαίας κεφαλής. Επιπλέον, η σύνθεση των μαλακών ιστών επίσης επηρεάζεται από τη νόσο. Όμως, στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, το ποσοστό οστεοπενίας ήταν μειωμένο σε σχέση με εκείνο του αυχένα της μηριαίας κεφαλής και το BMD ήταν υψηλότερο εν συγκρίσει με την ομάδα των υγιών μαρτύρων. Επομένως, τα αποτελέσματα στην οσφυ μπορεί να είναι παραπλανητικά και είναι πιο λογικό να χρησιμοποιείται η DXA στο ισχίο ή σε ολόκληρο το σώμα στους ασθενείς με ΑΣ. Επίσης, αναδείξαμε ότι υπάρχει μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ υψηλών επιπέδων ΤΚΕ και μειωμένων επιπέδων BMD στον αυχένα της μηριαίας κεφαλής καθώς επίσης και μία τάση προς χαμηλότερα επίπεδα BMD της οσφύς. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι πιθανώς η φλεγμονώδης δραστηριότητα διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στην οστική απώλεια στην ΑΣ – κάτι που βρίσκεται σε συμφωνία με άλλες μελέτες. Παρόλα αυτά, περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και μακροχρόνια περίοδο παρακολούθησης απαιτούνται ώστε να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα αυτά.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν να μελετήσουμε ασθενείς με ΣΠΑ και πιο συγκεκριμένα να περιγράψουμε - σε ασθενείς με ΑΣ σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης και σε ασθενείς με ΨΑ σύμφωνα με τα ευρωπαϊκά κριτήρια (ESSG)- τα κλινικά μοντέλα και τις εκδηλώσεις των ανωτέρω νόσων στη Βορειοδυτική Ελλάδα. Επίσης, να διερευνηθεί η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και οι λόγοι διακοπής της θεραπείας με αντι-TNFα βιολογικούς παράγοντες στην ΨΑ σε μια ανοιχτή μελέτη παρακολούθησης διάρκειας 5 ετών, αλλά και να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα, η τοξικότητα και οι αιτίες διακοπής του infliximab κατά τη μακροχρόνια αγωγή με infliximab σε μια ανοιχτή μελέτη παρακολούθησης σε ασθενείς με ενεργό ΑΣ διάρκειας 6 ετών. Επίσης, μιας και δεν υπάρχουν ακόμη επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους που ενέχουν οι θεραπείες με anti-TNFα παράγοντες στην εγκυμοσύνη, περιγράψαμε άρρενες ασθενείς με ΑΣ που ήταν σε αγωγή με infliximab και οι οποίοι τεκνοποίησαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους. Τέλος, στη μελέτη αυτή εξετάσαμε την οστική πυκνότητα καθώς και τη σωματική σύσταση ασθενών με ΑΣ, έτσι ώστε να καθορίσουμε την επίδραση της νόσου στην οστική απώλεια και στη σύνθεση των μαλακών ιστών ολόκληρου του σώματος, ενώ επίσης, μελετήσαμε και τον καθορισμό της συσχέτισης της οστικής πυκνότητας και της οστικής σύνθεσης με παραμέτρους ενεργότητας της νόσου. Στη μελέτη αυτή πήραν μέρος 400 συνολικά ασθενείς από τα αρχεία της κλινικής μας. Από αυτούς, 146 ασθενείς είχαν ΑΣ και 254 ασθενείς είχαν ΨΑ. Γενικά, καταγράφηκαν στοιχεία αναφορικά με την ηλικία, το φύλο, την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων καθώς και τη διάρκεια των συμπτωμάτων της κάθε νόσου. Επίσης καταγράφηκαν στοιχεία αναφορικά με την διάρκεια του ψωριασικού εξανθήματος, αλλά και η πιθανή συσχέτιση μεταξύ δερματικής και αρθρικής προσβολής. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΑΣ και της ΨΑ στη δική μας ομάδα ασθενών παρουσιάζουν αρκετές ομοιότητες με εκείνα που αναφέρονται σε άλλες μελέτες, εκτός από κάποιες διαφορές :

1. Η ΑΣ στη δική μας μελέτη ήταν περίπου 7,5 φορές πιο συχνή στους άνδρες από ότι στις γυναίκες, ενώ στη μελέτη του Khan η ΑΣ ήταν 3 φορές πιο συχνή στους άντρες.

2. Η περιφερική προσβολή δεν ήταν τόσο συχνή στη μελέτη μας σε σύγκριση με άλλες αναφορές.
3. Η περιφερική προσβολή σε ασθενείς με ΑΣ ήταν πιο συχνή στους άντρες απ'ότι στις γυναίκες.
4. Η δακτυλίτιδα και η ονυχοδυστροφία δεν ανευρέθησαν στη συχνότητα που έχουν αναφερθεί σε άλλες μελέτες.
5. Οι ασθενείς με ΣΠ ήταν η πιο συχνή υποομάδα μιας και ανευρέθηκε σε ποσοστό υψηλότερο από αυτό που περιγράφεται σε άλλες μελέτες.

Επιπλέον, αναφορικά με τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και τους λόγους διακοπής της θεραπείας με αντι-TNFα σε ασθενείς με ΨΑ, 65 ασθενείς με σοβαρή ΨΑ και ανθεκτική σοβαρή ψωρίαση “στρατολογήθηκαν” μεταξύ Ιανουαρίου 2003 και Δεκεμβρίου 2003. Όλοι οι ασθενείς εκπλήρωσαν τα κριτήρια μελέτης ESSG [1] και ήταν ανθεκτικοί σε τουλάχιστον 2 DMARDs. Ο πρωταρχικός τελικός στόχος της μελέτης αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της ΨΑ ήταν το ποσοστό των ασθενών που εκπλήρωσαν τα κριτήρια ανταπόκρισης PsARC. Δευτερεύων τελικός στόχος ήταν η βελτίωση του δείκτη ψωριασικού εξανθήματος PASI. Οι ασθενείς υπό αγωγή και με τους τρεις αντι-TNFα αναστολείς, βίωσαν σημαντική βελτίωση αναφορικά με τα κριτήρια PsARC. Η βελτίωση αυτή διατηρήθηκε για διάστημα τουλάχιστον 5 ετών οπότε και ολοκληρώθηκε η μελέτη. Επιπλέον, μία σημαντική μείωση σημειώθηκε στο DAS 28 score καθώς και στα επίπεδα της ΤΚΕ αλλά και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης κατά τη διάρκεια της μελέτης. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς που βρισκόταν σε αγωγή με τους αντι-TNFα αναστολείς βίωσαν επίσης μία σημαντική βελτίωση αναφορικά με το ποσοστό 50%, 70% και 90% βελτίωσης των κριτηρίων PASI. Αναφορικά με τις παρενέργειες και στις τρεις ομάδες θεραπείας, σε κανέναν ασθενή δε σημειώθηκε κάποια λοίμωξη (περιλαμβανομένης και της φυματίωσης) κατά τη διάρκεια της μελέτης. Δεν αναπτύχθηκε σε κανέναν σύνδρομο ερυθηματώδους λύκου και δεν υπήχαν αναφορές κυτταροπενίας ή νευρολογικών επιπλοκών. Τέλος, μετά το 5^ο έτος θεραπείας, η επιβίωση του infliximab ήταν 56,7% ενώ η αντίστοιχη για το etanercept ήταν 76% και για το adalimumab 50%.

Για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας, της τοξικότητας και τις αιτίες διακοπής του infliximab κατά τη μακροχρόνια αγωγή σε ασθενείς με ενεργό ΑΣ, σαράντα ασθενείς με ΑΣ σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης [3], πήραν μέρος στη μελέτη και στρατολογήθηκαν μεταξύ Ιανουαρίου 2003 και Ιουλίου 2003. Για την εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας της θεραπείας με infliximab χρησιμοποιήθηκαν οι δείκτες BASDAI, ASAS 20%, ASAS 40% και ASAS 5/6. Η κλινική ανταπόκριση σύμφωνα με τα κριτήρια BASDAI 50% ήταν συνεχής. Έτσι, μετά από έξι χρόνια αγωγής, το 65% των ασθενών

(26/40) εκπλήρωσαν τα κριτήρια αυτά. Αναφορικά με τα κριτήρια ASAS 20%, 40% και ASAS 5/6, μια σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε. Ολοκληρώνοντας τα έξι χρόνια της μελέτης, παρατηρήσαμε ότι το ASAS 20% εκπληρώθηκε από το 72,5%, ενώ το ASAS 40% από το 70% και το ASAS 5/6 από το 50% των ασθενών. Η κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία όπως αυτή εκτιμήθηκε από τους δείκτες BASDAI και ASAS συσχετίστηκε με σημαντική βελτίωση και στις εργαστηριακές παραμέτρους. Έτσι, μετά το τέλος του έκτου έτους αγωγής σημειώθηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση από την έναρξη της αγωγής στις συνολικές εκτιμήσεις ασθενούς και ιατρού, αλλά και στους μέσους όρους CRP, ΤΚΕ, αιματοκρίτη (Hct) και αιμοσφαιρίνης (Hb). Όσον αφορά την ασφάλεια του φαρμάκου, καμία από τις παρενέργειες που σημειώθηκαν δεν ήταν σοβαρές, αντιθέτως όλες οι σχετιζόμενες με την αγωγή παρενέργειες ήταν ήπιες προς μέτριες αναφορικά με τη σοβαρότητά τους. Τέλος, μετά το πρώτο και δεύτερο έτος της θεραπείας, η “επιβίωση του φαρμάκου” ήταν 95%, μετά τον τρίτο χρόνο μειώθηκε στο 80%, ενώ μετά τον τέταρτο χρόνο το ποσοστό αυτό έφτασε στο 72,5% το οποίο και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια του πέμπτου και έκτου έτους της θεραπείας. Επίσης, λόγω του ότι η επίδραση του infliximab στην ανδρική γονιμότητα δεν έχει ακόμη ξεκαθαριστεί, περιγράψαμε άρρενες ασθενείς που ήταν σε αγωγή με infliximab και οι οποίοι τεκνοποίησαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους. Περιγράφουμε στην αναφορά αυτή 4 ασθενείς με ΑΣ και το αποτέλεσμα στο οποίο καταλήξαμε ήταν ότι δεν εμφάνισαν κανένα πρόβλημα γονιμοποίησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με infliximab. Οι περιπτώσεις αυτές παρέχουν στοιχεία αρκετά σημαντικά για τους άρρενες ασθενείς που είναι σε αγωγή με infliximab. Παρόλα αυτά, περαιτέρω προοπτικές μελέτες είναι απαραίτητες για να ξεκαθαριστεί η επίδραση του φαρμάκου στην ανδρική γονιμότητα. Για τη διερεύνηση της οστικής μεταλλικής πυκνότητας καθώς και τη σωματική σύσταση ασθενών με ΑΣ, έτσι ώστε να καθορίσουμε την επίδραση της νόσου στην οστική απώλεια και στη σύσταση ολόκληρου του σώματος, πήραν μέρος 37 ασθενείς. Ασθενείς με δευτεροπαθή ΣΠΑ, μεταβολική νόσο ή διεγνωσμένες ορμονικές διαταραχές αποκλείστηκαν. Παρατηρήσαμε μία μείωση στο ολικό ολοσωματικό BMD, όπως επίσης και στον αυχένα της μηριαίας κεφαλής. Επιπροσθέτως, είναι αξιοσημείωτο το ότι το συνολικό, ολοσωματικό BMC –αν και χωρίς στατιστική σημαντικότητα- ήταν επίσης ελαττωμένο. Έτσι, αναδεικνύεται ότι η νόσος επηρεάζει ολόκληρο το σώμα και όχι μόνο τον αξονικό σκελετό και την περιοχή των ισχίων. Έχοντας υπόψη ότι η μείωση της μυϊκής μάζας του σώματος έχει συνδεθεί με τον TNFα, χρησιμοποιήσαμε τεχνικές ολοσωματικής πυκνότητας ώστε να επιβεβαιώσουμε τη μείωση στη συνολική μυϊκή μάζα των ασθενών εν συγκρίσει με τους υγιείς μάρτυρες. Επιπλέον, παρατηρήσαμε μία μείωση στο άλλο μεγάλο τμήμα του σώματος, το λιπώδη ιστό, κάτι που συνήθως συμβαίνει πιο συχνά σε ασθενείς με σοβαρή νόσο. Τέλος, δεν αναδείξαμε

κάποια συσχέτιση μεταξύ των επιμέρους BMD και των παραμέτρων ενεργότητας νόσου (BASDAI, BASFI, TKE, CRP), αλλά και της ακτινολογικής εξέλιξης (mSASSS, στάδιο ιερολαγονίτιδας). Μόνο η οστική πυκνότητα στον αυχένα της μηριαίας κεφαλής είχε μία αντίστροφη συσχέτιση με αυξημένα επίπεδα TKE και το BMD στην οσφυϊκή μοίρα παρουσίασε μία τάση προς μία αρνητική συσχέτιση με την TKE. Τα προαναφερθέντα αποτελέσματα δείχνουν ότι πιθανώς η φλεγμονώδης δραστηριότητα διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στη μείωση της οστικής μάζας στη ΑΣ.

SUMMARY

The aim of the present study was to describe patients with SpA and more specifically to describe patients with AS according to the modified New York criteria and patients with PsA according to the ESSG criteria in Northwestern Greece. Moreover, to determine the long term efficacy, safety and reasons for anti-TNF α discontinuation in PsA in an open-label observational period of 5 years, but also to investigate the efficacy, safety and drug discontinuation in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab, as well as the drug survival for a period of 6 years. Furthermore, Moreover, due to the fact that there is still insufficient evidence related to the risks associated with the use of anti-TNF- α agents in pregnancy, we identified men with AS who had fathered healthy newborns during their treatment. Lastly, we examined bone density and body composition in patients with AS in order to determine the influence of the disease on bone loss and total body and soft tissue composition; we also aimed to determine their relationships with disease activity parameters. In this study 400 patients from our rheumatologic clinic records were recruited; 146 of them had AS and 254 had PsA. In general, we recorded data in relation to age, sex, the age of onset of the disease, as well as the duration of symptoms. Moreover, we recorded data concerning the duration of the psoriatic lesions and, also, the possible relationship between skin and articular involvement. The clinical characteristics of AS and PsA in our patients present . Several similarities with those reported in other studies, except for some specific differences:

1. AS in our study was almost 7,5 times more often in men than in women, while in Khan' study was 3 times more often in men.
2. Peripheral involvement was not so often in our study compared to other reports.
3. Peripheral involvement in AS patients was more often in men than in women.
4. Dactylitis and onycholysis were less frequent than other reports.
5. Patients with SP was the most frequent subgroup since it was recorded in higher proportions than other studies.

In this study we investigated the long term efficacy, safety and reasons for anti-TNF α discontinuation. 65 patients with severe PsA and recalcitrant severe psoriasis were

recruited into this open label observational study between January 2003 and December 2003. All patients fulfilled the European Spondyloarthropathy Study Group criteria (ESSG criteria) (25) and were refractory to at least 2 DMARDs. The primary endpoint with regard to efficacy in PsA was the proportion of patients who met the Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC). A secondary endpoint was the improvement of Psoriatic Arthritis Severity Index (PASI). Patients in all anti-TNF α blockers experienced significant improvement with regard to the PsARC criteria. This improvement was sustained for at least the 5 years of the study. Furthermore, as it is demonstrated in fig. 4, a significant reduction was noted in the DAS-28 score as well as in the levels of acute phase reactants CRP and ESR during the study. Patients in both anti-TNF α blockers experienced significant improvement with regard to the 50%, 70% and 90% improvement of PASI score. Summarizing the adverse events in all groups, none of the patients experienced an opportunistic infection (including tuberculosis) during the study. There was no lupus-like syndrome developed and there were no reports of cytopenic or neurologic events. At the end of treatment, the survival of infliximab was 56.7%, for etanercept 76% and for adalimumab 50%. To investigate the efficacy, safety and drug discontinuation in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab, as well as the drug survival, Forty patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab were included in this prospective, open label study. All patients fulfilled the New York revised criteria for ankylosing spondylitis and they were recruited between January 2003 and July 2003. . Clinical improvement according to the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index 50% and the Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group 20%, 40% and ASAS 5/6 were recorded. A significant improvement in the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index and Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group scores was noted in the first year which sustained through the sixth year of treatment. More specifically, after the sixth year of treatment, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index 50% was achieved by 65% of patients (26/40), Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group 20% by 72.5% (29/40), Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group 40% was reached by 70% (28/40) of patients and Ankylosing Spondylitis Assessment Study Group 5/6 was achieved by 50% of the patients. Sustained clinical response as measured by the BASDAI and the ASAS criteria was associated to the results obtained for the other clinical and laboratory parameters. At the end of the sixth year there was a statistically significant reduction from baseline in patient and physician global disease assessments and in the mean CRP, ESR, BASDAI score as well as in the hematocrit and hemoglobin values. As far as the drug safety is concerned, none of the reported adverse events was serious; on the contrary, all treatment-related adverse events were mild to moderate in severity.

Lastly, after the first and the second year of treatment, the survival rate of infliximab reached 95%, after the third year it was 80%, while after the fourth year it was 72.5%, which was maintained throughout the fifth and sixth year of therapy. Moreover, due to the fact that there is still insufficient evidence related to the risks associated with the use of anti-TNF- α agents in pregnancy, we identified men with AS who had fathered healthy newborns during their treatment. We described 4 male patients with AS who had no fertility problems during infliximab therapy. These cases provide some evidence of reassurance for men treated with infliximab. However, further prospective studies are necessary to clarify the effects of the drug on male fertility and to guide clinicians in appropriate counselling and therapeutic decision-making. Lastly, we examined bone density and body composition in patients with AS in order to determine the influence of the disease on bone loss and total body and soft tissue composition; we also aimed to determine their relationships with disease activity parameters. In this study 37 out-patients seen in our department with primary AS were recruited. Patients with secondary spondyloarthropathy, metabolic disease or recognized hormone disorders were excluded. Total body BMD was lower in the patient group compared with the controls ($p=0.042$). In addition, fat and lean masses were also significantly lower in our patients ($p=0.045$ and $p=0.012$, respectively). Total body BMC levels, on the other hand, were decreased in AS but not statistically significant ($p=0.083$). Thus, it is demonstrated in a clear way that the disease influences the whole body and not only the axial skeleton and the hip region. Keeping in mind that the loss of lean body mass has been linked to the cytokine tumour necrosis factor (TNF- α), we used the total body density techniques to confirm the decrease in lean body mass in the patient group compared to healthy controls. Moreover, we noticed a decrease in the other major body compartment, fat mass, which usually takes place more often in patients with severe disease. We could not demonstrate a correlation of BMD values with indices of disease activity (BASDAI, BASFI, ESR, CRP) and radiological progression (mSASSS, sacroilitis grade) and only femoral neck was related to elevated levels of ESR while BMD in the lumbar spine presented a trend towards negative relationship with ESR. Those results imply that perhaps the inflammatory activity plays an important role in the bone loss in AS.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dougados, M., S. van der Linden, R. Juhlin, et al., *The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy*. Arthritis Rheum, 1991. **34**(10): p. 1218-27.
2. Khan M.A., S. M. van der Linden, I. Kushner, et al., *Spondylitic disease without radiologic evidence of sacroiliitis in relatives of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients*. Arthritis Rheum, 1985. **28**(1): p. 40-3.
3. van der Linden, S., H.A. Valkenburg, and A. Cats, *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria*. Arthritis Rheum, 1984. **27**(4): p. 361-8.
4. West, H.F., *Aetiology of Ankylosing Spondylitis*. Ann Rheum Dis, 1949. **8**(2): p. 143-8.
5. Holst, H. and P.F. Iversen, *On the incidence of spondylarthritidis ankylopoetica in a Norwegian county*. Acta Med Scand, 1952. **142**(5): p. 333-8.
6. Mikkelsen W.M., H. J. Dodge, I. F. Duff et al., *Estimates of the prevalence of rheumatic diseases in the population of Tecumseh, Michigan, 1959-60*. J Chronic Dis, 1967. **20**(6): p. 351-69.
7. Stoia I., P. Ramneantu, M. Stoicescu et al., *[Epidemiologic and familial studies in 3 chronic rheumatic diseases]*. Z Rheumaforsch, 1969. **28**(5): p. 201-7.
8. Baum, J. and M. Ziff, *The rarity of ankylosing spondylitis in the black race*. Arthritis Rheum, 1971. **14**(1): p. 12-8.
9. de Blecourt, J.J., *533 Patients with ankylosing spondylitis, seen and followed in the period 1948 to 1971*. Ann Rheum Dis, 1973. **32**(4): p. 383-5.
10. Al-Rawi Z.S., H. A. Al-Shakarchi, F. Hasan et al., *Ankylosing spondylitis and its association with the histocompatibility antigen HL-A B27: an epidemiological and clinical study*. Rheumatol Rehabil, 1978. **17**(2): p. 72-5.
11. Carter, E.T., C. H. McKenna, D. D. Brian et al., *Epidemiology of Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1973*. Arthritis Rheum, 1979. **22**(4): p. 365-70.
12. Gran, J.T., G. Husby, and M. Hordvik, *Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromso, northern Norway*. Ann Rheum Dis, 1985. **44**(6): p. 359-67.

13. Boyer, G.S., A.P. Lanier, and D.W. Templin, *Prevalence rates of spondyloarthropathies, rheumatoid arthritis, and other rheumatic disorders in an Alaskan Inupiat Eskimo population*. J Rheumatol, 1988. **15**(4): p. 678-83.
14. Boyer G.S., A. P. Lanier, D. W. Templin et al., *Spondyloarthropathy and rheumatoid arthritis in Alaskan Yupik Eskimos*. J Rheumatol, 1990. **17**(4): p. 489-96.
15. Braun, J., M. Bollow, G. Remlinger, et al., *Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(1): p. 58-67.
16. Calin, A. and J.F. Fries, *Striking prevalence of ankylosing spondylitis in "healthy" w27 positive males and females*. N Engl J Med, 1975. **293**(17): p. 835-9.
17. Truog P., U. Steiger, G. Loewi,et al., *[HL-A B27 associated rheumatic disease]*. Schweiz Med Wochenschr, 1975. **105**(50): p. 1733-5.
18. Cohen, L.M., K. K. Mittal, F. R. Schmid,et al., *Increased risk for spondylitis stigmata in apparently healthy HL-AW27 men*. Ann Intern Med, 1976. **84**(1): p. 1-7.
19. Chappel, R., L. Muylle, G. Mortier, et al., *[Risk of developing ankylosing spondylitis in "healthy" persons positive for HLA-B27 antigen]*. Acta Rhumatol, 1979. **3**(4): p. 319-28.
20. Christiansen, F.T., B. R. Hawkins, R. L. Dawkins, et al., *The prevalence of ankylosing spondylitis among B27 positive normal individuals--a reassessment*. J Rheumatol, 1979. **6**(6): p. 713-8.
21. Gomor B., E. Gyodi, and L. Bakos, *Distribution of HLA B27 and ankylosing spondylitis in the Hungarian population*. J Rheumatol Suppl, 1977. **3**: p. 33-5.
22. Contu L., P. Capelli, and S. Sale, *HLA B27 and ankylosing spondylitis: a population and family study in Sardinia*. J Rheumatol Suppl, 1977. **3**: p. 18-23.
23. Alcalay M., B. Amor, F. Haider, et al., *Ankylosing spondylitis and chlamydial infection in apparently healthy HLA B27 blood donors*. J Rheumatol, 1979. **6**(4): p. 439-46.
24. Dawkins R.L., E. T. Owen, P. S. Cheah, et al., *Prevalence of ankylosing spondylitis and radiological abnormalities of the sacroiliac joints in HLA-B27 positive individuals*. J Rheumatol, 1981. **8**(6): p. 1025-6.
25. Hollingsworth P.N., P. S. Cheah, R. L. Dawkins, et al., *Observer variation in grading sacroiliac radiographs in HLA-B27 positive individuals*. J Rheumatol, 1983. **10**(2): p. 247-54.
26. LeClercq, S.A. and A.S. Russell, *The risk of sacroiliitis in B27 positive persons: a reappraisal*. J Rheumatol, 1984. **11**(3): p. 327-9.

27. van der Linden S.M., H. A. Valkenburg, B. M. de Jongh et al., *The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population.* Arthritis Rheum, 1984. **27**(3): p. 241-9.
28. Johnsen K., J. T. Gran, K. Dale et al., *The prevalence of ankylosing spondylitis among Norwegian Samis (Lapps).* J Rheumatol, 1992. **19**(10): p. 1591-4.
29. Gofton, J.P., H.S. Robinson, and G.E. Trueman, *Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population.* Ann Rheum Dis, 1966. **25**(6): p. 525-7.
30. Yenil, O., O. N. Usman, K. Yassa, et al., *[Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20-22 years].* Z Rheumatol, 1977. **36**(9-10): p. 294-8.
31. Russell, A.S., P. Davis, and J. Schlaut, *Prevalence of ankylosing spondylitis and HLA-B27 in a North American Indian population: a pilot study.* Can Med Assoc J, 1977. **116**(2): p. 148-9.
32. Julkunen, H. *Rheumatoid spondylitis. Clinical and laboratory study of 149 cases compared with 182 cases of rheumatoid arthritis.* Acta Rheumatol Scand Suppl, 1962. **4**: p. 1-110.
33. Clunie, G.P., G. Koki, M. L. Prasad, et al., *HLA-B27, arthritis and spondylitis in an isolated community in Papua New Guinea.* Br J Rheumatol, 1990. **29**(2): p. 97-100.
34. Adebajo, A. and P. Davis, *Rheumatic diseases in African blacks.* Semin Arthritis Rheum, 1994. **24**(2): p. 139-53.
35. Mijiyawa, M., *Spondyloarthropathies in patients attending the rheumatology unit of Lome Hospital.* J Rheumatol, 1993. **20**(7): p. 1167-9.
36. Mbuyi-Muamba, J.M., N. Malonda, and O. Yuma, *Ankylosing spondylitis in two Zairian brothers.* Clin Rheumatol, 1993. **12**(2): p. 268-70.
37. Carbone, L.D., C. Cooper, C. J. Michet, et al., *Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. Is the epidemiology changing?* Arthritis Rheum, 1992. **35**(12): p. 1476-82.
38. Kaipainen-Seppanen, O., K. Aho, and M. Heliovaara, *Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland.* J Rheumatol, 1997. **24**(3): p. 496-9.
39. Glant, T.T., K. Mikecz, A. Arzoumanian et al., *Proteoglycan-induced arthritis in BALB/c mice. Clinical features and histopathology.* Arthritis Rheum, 1987. **30**(2): p. 201-12.
40. Zhang Y., A. Guerassimov, J. Y. Leroux, et al., *Arthritis induced by proteoglycan aggrecan G1 domain in BALB/c mice. Evidence for t cell involvement and the*

- immunosuppressive influence of keratan sulfate on recognition of t and b cell epitopes.* J Clin Invest, 1998. **101**(8): p. 1678-86.
41. Gillet P., B. Bannwarth, G. Charriere, et al., *Studies on type II collagen induced arthritis in rats: an experimental model of peripheral and axial ossifying enthesopathy.* J Rheumatol, 1989. **16**(6): p. 721-8.
 42. Mikecz, K., T. T. Glant, M. Baron et al., *Isolation of proteoglycan-specific T lymphocytes from patients with ankylosing spondylitis.* Cell Immunol, 1988. **112**(1): p. 55-63.
 43. Benjamin, M., A. Rufai, and J.R. Ralphs, *The mechanism of formation of bony spurs (enthesophytes) in the achilles tendon.* Arthritis Rheum, 2000. **43**(3): p. 576-83.
 44. Brewerton, D.A., F. D. Hart, A. Nicholls, et al., *Ankylosing spondylitis and HL-A 27.* Lancet, 1973. **1**(7809): p. 904-7.
 45. Schlosstein, L., P. I. Terasaki, R. Bluestone et al., *High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis.* N Engl J Med, 1973. **288**(14): p. 704-6.
 46. Brown, M.A., S. H. Laval, S. Brophy et al., *Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis.* Ann Rheum Dis, 2000. **59**(11): p. 883-6.
 47. Brown, M.A., L. G. Kennedy, A. J. MacGregor, et al., *Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment.* Arthritis Rheum, 1997. **40**(10): p. 1823-8.
 48. Lau, C.S., R. Burgos-Vargas, W. Louthrenoo, et al., *Features of spondyloarthritis around the world.* Rheum Dis Clin North Am, 1998. **24**(4): p. 753-70.
 49. Gonzalez-Roces S., M. V. Alvarez, S. Gonzalez, et al., *HLA-B27 polymorphism and worldwide susceptibility to ankylosing spondylitis.* Tissue Antigens, 1997. **49**(2): p. 116-23.
 50. D'Amato, M., M. T. Fiorillo, C. Carcassi, et al., *Relevance of residue 116 of HLA-B27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis.* Eur J Immunol, 1995. **25**(11): p. 3199-201.
 51. Bjorkman, P.J. and P. Parham, *Structure, function, and diversity of class I major histocompatibility complex molecules.* Annu Rev Biochem, 1990. **59**: p. 253-88.
 52. Jardetzky, T.S., W. S. Lane, R. A. Robinson, et al., *Identification of self peptides bound to purified HLA-B27.* Nature, 1991. **353**(6342): p. 326-9.
 53. Fiorillo, M.T., M. Maragno, R. Butler, et al., *CD8(+) T-cell autoreactivity to an HLA-B27-restricted self-epitope correlates with ankylosing spondylitis.* J Clin Invest, 2000. **106**(1): p. 47-53.

54. Robinson, W.P., S. M. van der Linden, M. A. Khan, et al., *HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients*. Arthritis Rheum, 1989. **32**(9): p. 1135-41.
55. Rudwaleit, M. and T. Hohler, *Cytokine gene polymorphisms relevant for the spondyloarthropathies*. Curr Opin Rheumatol, 2001. **13**(4): p. 250-4.
56. Brown, M.A., L. G. Kennedy, C. Darke, et al., *The effect of HLA-DR genes on susceptibility to and severity of ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(3): p. 460-5.
57. Calin, A., A. Marder, E. Becks et al., *Genetic differences between B27 positive patients with ankylosing spondylitis and B27 positive healthy controls*. Arthritis Rheum, 1983. **26**(12): p. 1460-4.
58. Brown, M.A., S. Edwards, E. Hoyle, et al., *Polymorphisms of the CYP2D6 gene increase susceptibility to ankylosing spondylitis*. Hum Mol Genet, 2000. **9**(11): p. 1563-6.
59. Laval, S.H., A. Timms, S. Edwards, et al., *Whole-genome screening in ankylosing spondylitis: evidence of non-MHC genetic-susceptibility loci*. Am J Hum Genet, 2001. **68**(4): p. 918-26.
60. Hoyle, E., S. H. Laval, A. Calin, et al., *The X-chromosome and susceptibility to ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 2000. **43**(6): p. 1353-5.
61. Hamersma, J., et al., *Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined?* Arthritis Rheum, 2001. **44**(6): p. 1396-400.
62. Sieper, J. and J. Braun, *Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity, or both?* Arthritis Rheum, 1995. **38**(11): p. 1547-54.
63. Hammer, R.E., S. D. Maika, J. A. Richardson, et al., *Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders*. Cell, 1990. **63**(5): p. 1099-112.
64. Taurog, J.D., J. A. Richardson, J. T. Croft, et al., *The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats*. J Exp Med, 1994. **180**(6): p. 2359-64.
65. Zhou, M., A. Sayad, W. A. Simmons, et al., *The specificity of peptides bound to human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-B27 influences the prevalence of arthritis in HLA-B27 transgenic rats*. J Exp Med, 1998. **188**(5): p. 877-86.
66. Khare, S.D., H.S. Luthra, and C.S. David, *Spontaneous inflammatory arthritis in HLA-B27 transgenic mice lacking beta 2-microglobulin: a model of human spondyloarthropathies*. J Exp Med, 1995. **182**(4): p. 1153-8.

67. Boisgerault, F., V. Tieng, M. C. Stolzenberg, et al., *Differences in endogenous peptides presented by HLA-B*2705 and B*2703 allelic variants. Implications for susceptibility to spondylarthropathies.* J Clin Invest, 1996. **98**(12): p. 2764-70.
68. Mear, J.P., K. L. Schreiber, C. Munz, et al., *Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies.* J Immunol, 1999. **163**(12): p. 6665-70.
69. Ikawa, T., M. Ikeda, A. Yamaguchi, et al., *Expression of arthritis-causing HLA-B27 on Hela cells promotes induction of c-fos in response to in vitro invasion by Salmonella typhimurium.* J Clin Invest, 1998. **101**(1): p. 263-72.
70. Mielants, H., F. De Keyser, D. Baeten et al., *Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study.* J Rheumatol, 1991. **18**(10): p. 1542-51.
71. Vaile, J.H., J. B. Meddings, B. R. Yacyshyn, et al., *Bowel permeability and CD45RO expression on circulating CD20+ B cells in patients with ankylosing spondylitis and their relatives.* J Rheumatol, 1999. **26**(1): p. 128-35.
72. Hohler, T., R. Hug, P. M. Schneider, et al., *Ankylosing spondylitis in monozygotic twins: studies on immunological parameters.* Ann Rheum Dis, 1999. **58**(7): p. 435-40.
73. Maksymowych, W.P. and K.P. Kane, *Bacterial modulation of antigen processing and presentation.* Microbes Infect, 2000. **2**(2): p. 199-211.
74. Braun, J., M. Bollow, L. Neure, et al., *Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis.* Arthritis Rheum, 1995. **38**(4): p. 499-505.
75. Braun, J., M.A. Khan, and J. Sieper, *Enthesitis and ankylosis in spondyloarthropathy: what is the target of the immune response?* Ann Rheum Dis, 2000. **59**(12): p. 985-94.
76. Feldtkeller, E., E.M. Lemmel, and A.S. Russell, *Ankylosing spondylitis in the pharaohs of ancient Egypt.* Rheumatol Int, 2003. **23**(1): p. 1-5.
77. Khan, M.A., *Update on spondyloarthropathies.* Ann Intern Med, 2002. **136**(12): p. 896-907.
78. Sieper, J., J. Braun, M. Rudwaleit, et al., *Ankylosing spondylitis: an overview.* Ann Rheum Dis, 2002. **61 Suppl 3**: p. iii8-18.
79. Khan, M.A. and S.M. van der Linden, *A wider spectrum of spondyloarthropathies.* Semin Arthritis Rheum, 1990. **20**(2): p. 107-13.

80. Khan, M.A., *An overview of clinical spectrum and heterogeneity of spondyloarthropathies*. Rheum Dis Clin North Am, 1992. **18**(1): p. 1-10.
81. Braun, J. and J. Sieper, *[Inception cohorts for spondyloarthropathies]*. Z Rheumatol, 2000. **59**(2): p. 117-21.
82. Olivieri, I., et al., *Ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathies: a clinical review and description of a disease subset with older age at onset*. Curr Opin Rheumatol, 2001. **13**(4): p. 280-4.
83. Boyer, G.S., D. W. Templin, A. Bowler, et al., *Spondyloarthropathy in the community: clinical syndromes and disease manifestations in Alaskan Eskimo populations*. J Rheumatol, 1999. **26**(7): p. 1537-44.
84. Boyer, G.S., D. W. Templin, A. Bowler, et al., *A comparison of patients with spondyloarthropathy seen in specialty clinics with those identified in a communitywide epidemiologic study. Has the classic case misled us?* Arch Intern Med, 1997. **157**(18): p. 2111-7.
85. Burgos-Vargas, R. and J. Vazquez-Mellado, *The early clinical recognition of juvenile-onset ankylosing spondylitis and its differentiation from juvenile rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1995. **38**(6): p. 835-44.
86. Rosenberg, A.M. and R.E. Petty, *A syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy in children*. Arthritis Rheum, 1982. **25**(9): p. 1041-7.
87. Baek, H.J., K. C. Shin, Y. J. Lee, et al., *Juvenile onset ankylosing spondylitis (JAS) has less severe spinal disease course than adult onset ankylosing spondylitis (AAS): clinical comparison between JAS and AAS in Korea*. J Rheumatol, 2002. **29**(8): p. 1780-5.
88. Braun, J., M. Bollow, and J. Sieper, *Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies*. Rheum Dis Clin North Am, 1998. **24**(4): p. 697-735.
89. van der Linden, S.M., et al., *Chest pain without radiographic sacroiliitis in relatives of patients with ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 1988. **15**(5): p. 836-9.
90. Challier, B., F. Urlacher, G. Vancon, et al., *Is quality of life affected by season and weather conditions in ankylosing spondylitis?* Clin Exp Rheumatol, 2001. **19**(3): p. 277-81.
91. McGonagle, D., M. A. Khan, H. Marzo-Ortega, et al., *Enthesitis in spondyloarthropathy*. Curr Opin Rheumatol, 1999. **11**(4): p. 244-50.
92. Francois, R.J., J. Braun, and M.A. Khan, *Entheses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritides*. Curr Opin Rheumatol, 2001. **13**(4): p. 255-64.

93. Hultgren, S., J. E. Broman, B. Gudbjornsson, et al., *Sleep disturbances in outpatients with ankylosing spondylitis: a questionnaire study with gender implications*. Scand J Rheumatol, 2000. **29**(6): p. 365-9.
94. Will, R., G. Kennedy, J. Elwood, et al., *Ankylosing spondylitis and the shoulder: commonly involved but infrequently disabling*. J Rheumatol, 2000. **27**(1): p. 177-82.
95. Khan, M.A., I. Kushner, and W.E. Braun, *Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 1977. **20**(4): p. 909-12.
96. Banares, A., C. Hernandez-Garcia, B. Fernandez-Gutierrez et al., *Eye involvement in the spondyloarthropathies*. Rheum Dis Clin North Am, 1998. **24**(4): p. 771-84, ix.
97. Pato, E., A. Banares, J. A. Jover, et al., *Undiagnosed spondyloarthropathy in patients presenting with anterior uveitis*. J Rheumatol, 2000. **27**(9): p. 2198-202.
98. Smith, J.R., *HLA-B27--associated uveitis*. Ophthalmol Clin North Am, 2002. **15**(3): p. 297-307.
99. Uy, H.S., W.G. Christen, and C.S. Foster, *HLA-B27-associated uveitis and cystoid macular edema*. Ocul Immunol Inflamm, 2001. **9**(3): p. 177-83.
100. Lautermann, D. and J. Braun, *Ankylosing spondylitis--cardiac manifestations*. Clin Exp Rheumatol, 2002. **20**(6 Suppl 28): p. S11-5.
101. Bergfeldt, L., *HLA-B27-associated cardiac disease*. Ann Intern Med, 1997. **127**(8 Pt 1): p. 621-9.
102. Sun, J.P., M. A. Khan, A. Z. Farhat et al., *Alterations in cardiac diastolic function in patients with ankylosing spondylitis*. Int J Cardiol, 1992. **37**(1): p. 65-72.
103. Boushea, D.K. and W.R. Sundstrom, *The pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis*. Semin Arthritis Rheum, 1989. **18**(4): p. 277-81.
104. Turetschek, K., W. Ebner, D. Fleischmann, et al., *Early pulmonary involvement in ankylosing spondylitis: assessment with thin-section CT*. Clin Radiol, 2000. **55**(8): p. 632-6.
105. Casserly, I.P., H. M. Fenlon, E. Breatnach et al., *Lung findings on high-resolution computed tomography in idiopathic ankylosing spondylitis--correlation with clinical findings, pulmonary function testing and plain radiography*. Br J Rheumatol, 1997. **36**(6): p. 677-82.
106. De Keyser, F., D. Baeten, F. Van den Bosch et al., *Gut inflammation and spondyloarthropathies*. Curr Rheumatol Rep, 2002. **4**(6): p. 525-32.

107. Baeten, D., F. De Keyser, H. Mielants et al., *Immune linkages between inflammatory bowel disease and spondyloarthropathies*. Curr Opin Rheumatol, 2002. **14**(4): p. 342-7.
108. Palm, O., B. Moum, A. Ongre et al., *Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study)*. J Rheumatol, 2002. **29**(3): p. 511-5.
109. Salvarani, C., I. G. Vlachonikolis, D. M. van der Heijde et al., *Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients*. Scand J Gastroenterol, 2001. **36**(12): p. 1307-13.
110. Gratacos, J., A. Collado, F. Pons, et al., *Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study*. Arthritis Rheum, 1999. **42**(11): p. 2319-24.
111. Toussiot, E., F. Michel, and D. Wendling, *Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing spondylitis*. Rheumatology (Oxford), 2001. **40**(8): p. 882-8.
112. Kabasakal, Y., S.L. Garrett, and A. Calin, *The epidemiology of spondylodiscitis in ankylosing spondylitis--a controlled study*. Br J Rheumatol, 1996. **35**(7): p. 660-3.
113. Hitchon, P.W., A. M. From, M. D. Brenton, et al., *Fractures of the thoracolumbar spine complicating ankylosing spondylitis*. J Neurosurg, 2002. **97**(2 Suppl): p. 218-22.
114. Finkelstein, J.A., J.R. Chapman, and S. Mirza, *Occult vertebral fractures in ankylosing spondylitis*. Spinal Cord, 1999. **37**(6): p. 444-7.
115. Mitra, D., D. M. Elvins, D. J. Speden et al., *The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density*. Rheumatology (Oxford), 2000. **39**(1): p. 85-9.
116. Cooper, C., L. Carbone, C. J. Michet, et al., *Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study*. J Rheumatol, 1994. **21**(10): p. 1877-82.
117. Shih, T.T., P. Q. Chen, Y. W. Li et al., *Spinal fractures and pseudoarthrosis complicating ankylosing spondylitis: MRI manifestation and clinical significance*. J Comput Assist Tomogr, 2001. **25**(2): p. 164-70.
118. Tico, N., S. Ramon, F. Garcia-Ortun et al., *Traumatic spinal cord injury complicating ankylosing spondylitis*. Spinal Cord, 1998. **36**(5): p. 349-52.
119. Tullous, M.W., H. E. Skerhut, J. L. Story, et al., *Cauda equina syndrome of long-standing ankylosing spondylitis. Case report and review of the literature*. J Neurosurg, 1990. **73**(3): p. 441-7.

120. Bilgen, I.G., N. Yuntun, E. E. Ustun, et al., *Adhesive arachnoiditis causing cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis: CT and MRI demonstration of dural calcification and a dorsal dural diverticulum*. *Neuroradiology*, 1999. **41**(7): p. 508-11.
121. Khan, M.A. and I. Kushner, *Ankylosing spondylitis and multiple sclerosis: a possible association*. *Arthritis Rheum*, 1979. **22**(7): p. 784-6.
122. Hanrahan, P.S., A.S. Russell, and D.R. McLean, *Ankylosing spondylitis and multiple sclerosis: an apparent association?* *J Rheumatol*, 1988. **15**(10): p. 1512-4.
123. Cellerini, M., S. Gabbrielli, and S.M. Bongi, *Cerebral magnetic resonance imaging in a patient with ankylosing spondylitis and multiple sclerosis-like syndrome*. *Neuroradiology*, 2001. **43**(12): p. 1067-9.
124. Strobel, E.S. and E. Fritschka, *Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports*. *Clin Rheumatol*, 1998. **17**(6): p. 524-30.
125. Vilar, M.J., S. E. Cury, M. B. Ferraz, et al., *Renal abnormalities in ankylosing spondylitis*. *Scand J Rheumatol*, 1997. **26**(1): p. 19-23.
126. Lai, K.N., P. K. Li, B. Hawkins et al., *IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men*. *Ann Rheum Dis*, 1989. **48**(5): p. 435-7.
127. Gratacos, J., C. Orellana, R. Sanmarti, et al., *Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. A systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration*. *J Rheumatol*, 1997. **24**(5): p. 912-5.
128. Ahmed, Q., M. Chung-Park, K. Mustafa et al., *Psoriatic spondyloarthropathy with secondary amyloidosis*. *J Rheumatol*, 1996. **23**(6): p. 1107-10.
129. Laiho, K., S. Tiitinen, K. Kaarela, et al., *Secondary amyloidosis has decreased in patients with inflammatory joint disease in Finland*. *Clin Rheumatol*, 1999. **18**(2): p. 122-3.
130. Satko, S.G., S.S. Iskandar, and R.G. Appel, *IgA nephropathy and Reiter's syndrome. Report of two cases and review of the literature*. *Nephron*, 2000. **84**(2): p. 177-82.
131. Mackiewicz, A., M. A. Khan, T. L. Reynolds, et al., *Serum IgA, acute phase proteins, and glycosylation of alpha 1-acid glycoprotein in ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 1989. **48**(2): p. 99-103.
132. Scotto di Fazano, C., R. M. Grilo, P. Vergne, et al., *Is the relationship between spondyloarthropathy and Sjogren's syndrome in women coincidental? A study of 13 cases*. *Joint Bone Spine*, 2002. **69**(4): p. 383-7.

133. Brandt, J., M. Rudwaleit, U. Eggens, et al., *Increased frequency of Sjogren's syndrome in patients with spondyloarthropathy*. J Rheumatol, 1998. **25**(4): p. 718-24.
134. Padula, A., G. Ciancio, L. La Civita, et al., *Association between vitiligo and spondyloarthritis*. J Rheumatol, 2001. **28**(2): p. 313-4.
135. Pazirandeh, M., B. H. Ziran, B. K. Khandelwal, et al., *Relapsing polychondritis and spondyloarthropathies*. J Rheumatol, 1988. **15**(4): p. 630-2.
136. Abouzahir, A., A. El Maghraoui, F. Tabache, et al., *[Sarcoidosis and ankylosing spondylitis. A case report and review of the literature]*. Ann Med Interne (Paris), 2002. **153**(6): p. 407-10.
137. LeBlanc, C.M., R. D. Inman, P. Dent, et al., *Retroperitoneal fibrosis: an extraarticular manifestation of ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 2002. **47**(2): p. 210-4.
138. Bezza, A., A. El Maghraoui, M. Ghadouane, et al., *Idiopathic retroperitoneal fibrosis and ankylosing spondylitis. A new case report*. Joint Bone Spine, 2002. **69**(5): p. 502-5.
139. Bernstein, C.N., et al., *The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(4): p. 1116-22.
140. McEwen, C., D. DiTata, C. Lingg, et al., *Ankylosing spondylitis and spondylitis accompanying ulcerative colitis, regional enteritis, psoriasis and Reiter's disease. A comparative study*. Arthritis Rheum, 1971. **14**(3): p. 291-318.
141. Berens, D.L., *Roentgen features of ankylosing spondylitis*. Clin Orthop Relat Res, 1971. **74**: p. 20-33.
142. Resnick, D., G. Niwayama, and T.G. Goergen, *Comparison of radiographic abnormalities of the sacroiliac joint in degenerative disease and ankylosing spondylitis*. AJR Am J Roentgenol, 1977. **128**(2): p. 189-96.
143. Russell, A.S., P. Davis, J. S. Percy et al., *The sacroiliitis of acute Reiter's syndrome*. J Rheumatol, 1977. **4**(3): p. 293-6.
144. Jajic, I., *Radiological changes in the sacro-iliac joints and spine of patients with psoriatic arthritis and psoriasis*. Ann Rheum Dis, 1968. **27**(1): p. 1-6.
145. Killebrew, K., R.H. Gold, and S.D. Sholkoff, *Psoriatic spondylitis*. Radiology, 1973. **108**(1): p. 9-16.
146. Goldberg, R.P., H. K. Genant, R. Shimshak et al., *Applications and limitations of quantitative sacroiliac joint scintigraphy*. Radiology, 1978. **128**(3): p. 683-6.

147. Vyas, K., M. Eklem, H. Seto, et al., *Quantitative scintigraphy of sacroiliac joints: effects of age, gender, and laterality*. AJR Am J Roentgenol, 1981. **136**(3): p. 589-92.
148. Ho, G., Jr., N. Sadovnikoff, C. M. Malhotra et al., *Quantitative sacroiliac joint scintigraphy. A critical assessment*. Arthritis Rheum, 1979. **22**(8): p. 837-44.
149. Chase, W.F., R. W. Houk, R. E. Winn et al., *The clinical usefulness of radionuclide scintigraphy in suspected sacro-iliitis: a prospective study*. Br J Rheumatol, 1983. **22**(2): p. 67-72.
150. Miron, S.D., M. A. Khan, E. J. Wiesen, et al., *The value of quantitative sacroiliac scintigraphy in detection of sacroiliitis*. Clin Rheumatol, 1983. **2**(4): p. 407-14.
151. Fam, A.G., J. D. Rubenstein, H. Chin-Sang et al., *Computed tomography in the diagnosis of early ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 1985. **28**(8): p. 930-7.
152. Kozin, F., G. F. Carrera, L. M. Ryan, et al., *Computed tomography in the diagnosis of sacroiliitis*. Arthritis Rheum, 1981. **24**(12): p. 1479-85.
153. Vogler, J.B., 3rd, W. H. Brown, C. A. Helms et al., *The normal sacroiliac joint: a CT study of asymptomatic patients*. Radiology, 1984. **151**(2): p. 433-7.
154. Ahlstrom, H., N. Feltelius, R. Nyman et al., *Magnetic resonance imaging of sacroiliac joint inflammation*. Arthritis Rheum, 1990. **33**(12): p. 1763-9.
155. Murphey, M.D., L. H. Wetzel, J. M. Bramble, et al., *Sacroiliitis: MR imaging findings*. Radiology, 1991. **180**(1): p. 239-44.
156. Docherty, P., M. J. Mitchell, L. MacMillan, et al., *Magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis*. J Rheumatol, 1992. **19**(3): p. 393-401.
157. Battafarano, D.F., S. G. West, K. M. Rak, et al., *Comparison of bone scan, computed tomography, and magnetic resonance imaging in the diagnosis of active sacroiliitis*. Semin Arthritis Rheum, 1993. **23**(3): p. 161-76.
158. Braun, J., M. Bollow, U. Eggens, et al., *Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients*. Arthritis Rheum, 1994. **37**(7): p. 1039-45.
159. Bollow, M., J. Braun, H. Konig, et al., *[Dynamic magnetic resonance tomography of the sacroiliac joint: diagnosis of the early stages of a sacroiliitis]*. Rontgenpraxis, 1994. **47**(3): p. 70-7.
160. Blum, U., C. Buitrago-Tellez, A. Munding, et al., *Magnetic resonance imaging (MRI) for detection of active sacroiliitis--a prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy, and contrast enhanced MRI*. J Rheumatol, 1996. **23**(12): p. 2107-15.

161. Yu, W., F. Feng, E. Dion, et al., *Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis accompanying ankylosing spondylitis*. Skeletal Radiol, 1998. **27**(6): p. 311-20.
162. Stone, M., D. Salonen, M. Lax, et al., *Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 2001. **28**(7): p. 1605-14.
163. Cawley, M.I., T. M. Chalmers, J. H. Kellgren, et al., *Destructive lesions of vertebral bodies in ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 1972. **31**(5): p. 345-58.
164. Gelman, M.I. and J.S. Umber, *Fractures of the thoracolumbar spine in ankylosing spondylitis*. AJR Am J Roentgenol, 1978. **130**(3): p. 485-91.
165. Rivelis, M. and R.H. Freiburger, *Vertebral destruction at unfused segments in late ankylosing spondylitis*. Radiology, 1969. **93**(2): p. 251-6.
166. Kaplan, D., C. M. Plotz, L. Nathanson et al., *Cervical Spine in Psoriasis and in Psoriatic Arthritis*. Ann Rheum Dis, 1964. **23**: p. 50-6.
167. Jevtic, V., M. Kos-Golja, B. Rozman et al., *Marginal erosive discovertebral "Romanus" lesions in ankylosing spondylitis demonstrated by contrast enhanced Gd-DTPA magnetic resonance imaging*. Skeletal Radiol, 2000. **29**(1): p. 27-33.
168. Kidd, B.L. and M.I. Cawley, *Delay in diagnosis of spondarthritis*. Br J Rheumatol, 1988. **27**(3): p. 230-2.
169. Feldtkeller, E., J. Bruckel, and M.A. Khan, *Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups*. Curr Opin Rheumatol, 2000. **12**(4): p. 239-47.
170. Kraag, G., B. Stokes, J. Groh, et al., *The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with ankylosing spondylitis--a randomized controlled trial*. J Rheumatol, 1990. **17**(2): p. 228-33.
171. Tishler, M., Y. Brostovski, and M. Yaron, *Effect of spa therapy in Tiberias on patients with ankylosing spondylitis*. Clin Rheumatol, 1995. **14**(1): p. 21-5.
172. Pal, B., *Use of simple analgesics in the treatment of ankylosing spondylitis*. Br J Rheumatol, 1987. **26**(3): p. 207-9.
173. O'Brien, B.J., J. Elswood, and A. Calin, *Perception of prescription drug risks: a survey of patients with ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 1990. **17**(4): p. 503-7.
174. Calin, A. and J. Elswood, *A prospective nationwide cross-sectional study of NSAID usage in 1331 patients with ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 1990. **17**(6): p. 801-3.
175. Dougados, M., J. M. Behier, I. Jolchine, et al., *Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a*

- conventional nonsteroidal antiinflammatory drug*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(1): p. 180-5.
176. Dougados, M., A. Gueguen, J. P. Nakache, et al., *Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial*. Rheumatology (Oxford), 1999. **38**(3): p. 235-44.
 177. Boersma, J.W., *Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazone*. Scand J Rheumatol, 1976. **5**(1): p. 60-4.
 178. Lehtinen, K., *Clinical and radiological features of ankylosing spondylitis in the 1950's and in 1976 at the same hospital*. Scand J Rheumatol, 1979. **8**(1): p. 57-61.
 179. Saraux, A., C. Guedes, J. Allain, et al., *Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. Societe de Rhumatologie de l'Ouest*. J Rheumatol, 1999. **26**(12): p. 2622-7.
 180. Ferraz, M.B., P. Tugwell, C. H. Goldsmith et al., *Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 1990. **17**(11): p. 1482-6.
 181. Clegg, D.O., D.J. Reda, and M. Abdellatif, *Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study*. Arthritis Rheum, 1999. **42**(11): p. 2325-9.
 182. Creemers, M.C., M. J. Franssen, L. B. van de Putte, et al., *Methotrexate in severe ankylosing spondylitis: an open study*. J Rheumatol, 1995. **22**(6): p. 1104-7.
 183. Sadowska-Wroblewska, M., H. Garwolinska, and B. Maczynska-Rusiniak, *A trial of cyclophosphamide in ankylosing spondylitis with involvement of peripheral joints and high disease activity*. Scand J Rheumatol, 1986. **15**(3): p. 259-64.
 184. Maksymowych, W.P., G. S. Jhangri, S. Leclercq, et al., *An open study of pamidronate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 1998. **25**(4): p. 714-7.
 185. Peters, N.D. and L. Ejstrup, *Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis*. Scand J Rheumatol, 1992. **21**(3): p. 134-8.
 186. Laloux, L., M. C. Voisin, J. Allain, et al., *Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis*. Ann Rheum Dis, 2001. **60**(4): p. 316-21.
 187. Bollow, M., T. Fischer, H. Reissauer, et al., *Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early*

- and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging.* Ann Rheum Dis, 2000. **59**(2): p. 135-40.
188. Braun, J. and J. Sieper, *Anti-TNF α : a new dimension in the pharmacotherapy of the spondyloarthropathies !?* Ann Rheum Dis, 2000. **59**(6): p. 404-7.
 189. Nikas, S.N., Y. Alamanos, P. V. Voulgari, et al., *Infliximab treatment in ankylosing spondylitis: an observational study.* Ann Rheum Dis, 2005. **64**(6): p. 940-2.
 190. Brandt, J., H. Haibel, J. Sieper, et al., *Infliximab treatment of severe ankylosing spondylitis: one-year followup.* Arthritis Rheum, 2001. **44**(12): p. 2936-7.
 191. Braun, J., J. Brandt, J. Listing, et al., *Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial.* Lancet, 2002. **359**(9313): p. 1187-93.
 192. Temekonidis, T.I., A. N. Georgiadis, Y. Alamanos, et al., *Infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis: an open label 12 month study.* Ann Rheum Dis, 2003. **62**(12): p. 1218-20.
 193. Venetsanopoulou, A.I., P. V. Voulgari, Y. Alamanos, et al., *Persistent clinical response of infliximab treatment, over a 4-year period in ankylosing spondylitis.* Rheumatol Int, 2007. **27**(10): p. 935-9.
 194. Saougou, I., T. E. Markatseli, P. V. Voulgari, et al., *Maintained clinical response of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: A 6-year long-term study.* Joint Bone Spine.
 195. Amor, B., R. S. Santos, R. Nahal, et al., *Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies.* J Rheumatol, 1994. **21**(10): p. 1883-7.
 196. O'Neill, T. and A.J. Silman, *Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology.* Baillieres Clin Rheumatol, 1994. **8**(2): p. 245-61.
 197. Vilanova, X. and J. Pinol, *Psoriasis arthropathica.* Rheumatism, 1951. **7**(1): p. 197-208.
 198. Wright, V., *Psoriasis and arthritis.* Ann Rheum Dis, 1956. **15**(4): p. 348-56.
 199. Wright, V., *Rheumatism and psoriasis: a re-evaluation.* Am J Med, 1959. **27**: p. 454-62.
 200. Wright, V., *Psoriatic arthritis; a comparative study of rheumatoid arthritis, psoriasis, and arthritis associated with psoriasis.* AMA Arch Derm, 1959. **80**(1): p. 27-35.
 201. Moll, J.M. and V. Wright, *Psoriatic arthritis.* Semin Arthritis Rheum, 1973. **3**(1): p. 55-78.
 202. Gladman, D.D., R. Shuckett, M. L. Russell, et al., *Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients.* Q J Med, 1987. **62**(238): p. 127-41.

203. Biondi Oriente, C., R. Scarpa, A. Pucino et al., *Psoriasis and psoriatic arthritis. Dermatological and rheumatological co-operative clinical report*. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh), 1989. **146**: p. 69-71.
204. Helliwell, P., A. Marchesoni, M. Peters, et al., *A re-evaluation of the osteoarticular manifestations of psoriasis*. Br J Rheumatol, 1991. **30**(5): p. 339-45.
205. Torre Alonso, J.C., A. Rodriguez Perez, J. M. Arribas Castrillo, et al., *Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients*. Br J Rheumatol, 1991. **30**(4): p. 245-50.
206. Jones, S.M., J. B. Armas, M. G. Cohen, et al., *Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease*. Br J Rheumatol, 1994. **33**(9): p. 834-9.
207. Veale, D., S. Rogers, and O. Fitzgerald, *Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis*. Br J Rheumatol, 1994. **33**(2): p. 133-8.
208. McGonagle, D., P.G. Conaghan, and P. Emery, *Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on*. Arthritis Rheum, 1999. **42**(6): p. 1080-6.
209. Fournie, B., L. Crognier, C. Arnaud, et al., *Proposed classification criteria of psoriatic arthritis. A preliminary study in 260 patients*. Rev Rhum Engl Ed, 1999. **66**(10): p. 446-56.
210. Taylor, W.J., A. Marchesoni, M. Arregghini, et al., *A comparison of the performance characteristics of classification criteria for the diagnosis of psoriatic arthritis*. Semin Arthritis Rheum, 2004. **34**(3): p. 575-84.
211. Chandran, V., C.T. Schentag, and D.D. Gladman, *Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis*. Arthritis Rheum, 2007. **57**(8): p. 1560-3.
212. Chandran, V., C.T. Schentag, and D.D. Gladman, *Sensitivity and specificity of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis in a family medicine clinic setting*. J Rheumatol, 2008. **35**(10): p. 2069-70; author reply 2070.
213. Barton, A.C., I.N. Bruce, and A.J. Silman, *Genetic studies of psoriatic arthritis: dissecting joints and skin*. J Rheumatol, 2001. **28**(1): p. 3-5.
214. Bhalerao, J. and A.M. Bowcock, *The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system*. Hum Mol Genet, 1998. **7**(10): p. 1537-45.
215. Hohler, T. and E. Marker-Hermann, *Psoriatic arthritis: clinical aspects, genetics, and the role of T cells*. Curr Opin Rheumatol, 2001. **13**(4): p. 273-9.
216. Alamanos, Y., N. G. Papadopoulos, P. V. Voulgari, et al., *Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001*. J Rheumatol, 2003. **30**(12): p. 2641-4.

217. Shbeeb, M., K. M. Uramoto, L. E. Gibson, et al., *The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991*. J Rheumatol, 2000. **27**(5): p. 1247-50.
218. Salvarani, C., G. Lo Scocco, P. Macchioni, et al., *Prevalence of psoriatic arthritis in Italian psoriatic patients*. J Rheumatol, 1995. **22**(8): p. 1499-503.
219. Barisic-Drusko, V., I. Dobric, A. Pasic, et al., *Frequency of psoriatic arthritis in general population and among the psoriatics in Department of Dermatology*. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh), 1994. **186**: p. 107-8.
220. Zanolli, M.D. and J.S. Wikle, *Joint complaints in psoriasis patients*. Int J Dermatol, 1992. **31**(7): p. 488-91.
221. Stern, R.S., *The epidemiology of joint complaints in patients with psoriasis*. J Rheumatol, 1985. **12**(2): p. 315-20.
222. Scarpa, R., P. Oriente, A. Pucino, et al., *Psoriatic arthritis in psoriatic patients*. Br J Rheumatol, 1984. **23**(4): p. 246-50.
223. Veale, D.J. and O. FitzGerald, *Psoriatic arthritis--pathogenesis and epidemiology*. Clin Exp Rheumatol, 2002. **20**(6 Suppl 28): p. S27-33.
224. Espinoza, L.R., M.L. Cuellar, and L.H. Silveira, *Psoriatic arthritis*. Curr Opin Rheumatol, 1992. **4**(4): p. 470-8.
225. Cimmino, M.A., A. Zampogna, S. Murroni, et al., *[Methodology of an epidemiologic prevalence study in rheumatology: the Chiavari study]*. Reumatismo, 2002. **54**(1): p. 40-7.
226. Gisondi, P., G. Girolomoni, F. Sampogna, et al., *Prevalence of psoriatic arthritis and joint complaints in a large population of Italian patients hospitalised for psoriasis*. Eur J Dermatol, 2005. **15**(4): p. 279-83.
227. Amor, B., M. Dougados, and M. Mijiyawa, *[Criteria of the classification of spondylarthropathies]*. Rev Rhum Mal Osteoartic, 1990. **57**(2): p. 85-9.
228. Alamanos, Y., P.V. Voulgari, and A.A. Drosos, *Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review*. J Rheumatol, 2008. **35**(7): p. 1354-8.
229. Kaipiainen-Seppanen, O., *Incidence of psoriatic arthritis in Finland*. Br J Rheumatol, 1996. **35**(12): p. 1289-91.
230. Kaipiainen-Seppanen, O. and K. Aho, *Incidence of chronic inflammatory joint diseases in Finland in 1995*. J Rheumatol, 2000. **27**(1): p. 94-100.
231. Setty, A.R. and H.K. Choi, *Psoriatic arthritis epidemiology*. Curr Rheumatol Rep, 2007. **9**(6): p. 449-54.

232. Wilson, F.C., M. Icen, C. S. Crowson, et al., *Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study*. J Rheumatol, 2009. **36**(2): p. 361-7.
233. Pattison, E., B. J. Harrison, C. E. Griffiths, et al., *Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(5): p. 672-6.
234. Queiro, R., J. C. Torre, S. Gonzalez, et al., *HLA antigens may influence the age of onset of psoriasis and psoriatic arthritis*. J Rheumatol, 2003. **30**(3): p. 505-7.
235. Thumboo, J., K. Uramoto, M. I. Shbeeb, et al., *Risk factors for the development of psoriatic arthritis: a population based nested case control study*. J Rheumatol, 2002. **29**(4): p. 757-62.
236. Anandarajah, A.P. and C.T. Ritchlin, *Pathogenesis of psoriatic arthritis*. Curr Opin Rheumatol, 2004. **16**(4): p. 338-43.
237. Gelfand, J.M., D. D. Gladman, P. J. Mease, et al., *Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States*. J Am Acad Dermatol, 2005. **53**(4): p. 573.
238. Huerta, C., E. Rivero, and L.A. Rodriguez, *Incidence and risk factors for psoriasis in the general population*. Arch Dermatol, 2007. **143**(12): p. 1559-65.
239. McNeill, M.E., *Multiple pregnancy-induced remissions of psoriatic arthritis: case report*. Am J Obstet Gynecol, 1988. **159**(4): p. 896-7.
240. Ostensen, M., *Pregnancy in psoriatic arthritis*. Scand J Rheumatol, 1988. **17**(1): p. 67-70.
241. McHugh, N.J. and M.R. Laurent, *The effect of pregnancy on the onset of psoriatic arthritis*. Br J Rheumatol, 1989. **28**(1): p. 50-2.
242. Ostensen, M., *The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis*. Am J Reprod Immunol, 1992. **28**(3-4): p. 235-7.
243. Ostensen, M. and P.M. Villiger, *The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy*. Semin Immunopathol, 2007. **29**(2): p. 185-91.
244. Scarpa, R., M. Atteno, L. Costa, et al., *Early psoriatic arthritis: the clinical spectrum*. J Rheumatol, 2008. **35**(1): p. 137-41.
245. Kane, D., L. Stafford, B. Bresnihan et al., *A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience*. Rheumatology (Oxford), 2003. **42**(12): p. 1460-8.
246. Wright, V., M.C. Roberts, and A.G. Hill, *Dermatological manifestations in psoriatic arthritis: a follow-up study*. Acta Derm Venereol, 1979. **59**(3): p. 235-40.

247. Helliwell, P.S. and W.J. Taylor, *Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis*. Ann Rheum Dis, 2005. **64 Suppl 2**: p. ii3-8.
248. Ho, P.Y., A. Barton, J. Worthington, et al., *Investigating the role of the HLA-Cw*06 and HLA-DRB1 genes in susceptibility to psoriatic arthritis: comparison with psoriasis and undifferentiated inflammatory arthritis*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(5): p. 677-82.
249. Costello, P.J., R. J. Winchester, S. A. Curran, et al., *Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions appear antigen driven*. J Immunol, 2001. **166**(4): p. 2878-86.
250. Curran, S.A., O. M. FitzGerald, P. J. Costello, et al., *Nucleotide sequencing of psoriatic arthritis tissue before and during methotrexate administration reveals a complex inflammatory T cell infiltrate with very few clones exhibiting features that suggest they drive the inflammatory process by recognizing autoantigens*. J Immunol, 2004. **172**(3): p. 1935-44.
251. Turner, S.J., P. C. Doherty, J. McCluskey et al., *Structural determinants of T-cell receptor bias in immunity*. Nat Rev Immunol, 2006. **6**(12): p. 883-94.
252. Nelson, G.W., M. P. Martin, D. Gladman, 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): p. 4273-6.
253. Veale, D., G. Yanni, S. Rogers, et al., *Reduced synovial membrane macrophage numbers, ELAM-1 expression, and lining layer hyperplasia in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1993. **36**(7): p. 893-900.
254. Kruithof, E., D. Baeten, L. De Rycke, et al., *Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis*. Arthritis Res Ther, 2005. **7**(3): p. R569-80.
255. Danning, C.L., G. G. Illei, C. Hitchon, et al., *Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappaB p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis*. Arthritis Rheum, 2000. **43**(6): p. 1244-56.
256. Pene, J., S. Chevalier, L. Preisser, et al., *Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes*. J Immunol, 2008. **180**(11): p. 7423-30.
257. van Kuijk, A.W., P. Reinders-Blankert, T. J. Smeets, et al., *Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(12): p. 1551-7.

258. Canete, J.D., B. Santiago, T. Cantaert, et al., *Ectopic lymphoid neogenesis in psoriatic arthritis*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(6): p. 720-6.
259. Fearon, U., K. Griosios, A. Fraser, et al., *Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis*. J Rheumatol, 2003. **30**(2): p. 260-8.
260. Ritchlin, C.T., S. A. Haas-Smith, P. Li, et al., *Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis*. J Clin Invest, 2003. **111**(6): p. 821-31.
261. Vandooren, B., T. Cantaert, T. Noordenbos, et al., *The abundant synovial expression of the RANK/RANKL/Osteoprotegerin system in peripheral spondylarthritis is partially disconnected from inflammation*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(3): p. 718-29.
262. Cohen, M.R., D.J. Reda, and D.O. Clegg, *Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies*. J Rheumatol, 1999. **26**(8): p. 1752-6.
263. Anderson, T.F., *Psoriasis*. Med Clin North Am, 1982. **66**(4): p. 769-94.
264. Whyte, H.J. and R.D. Baughman, *Acute Guttate Psoriasis and Streptococcal Infection*. Arch Dermatol, 1964. **89**: p. 350-6.
265. Gladman, D.D., K. A. Anhorn, R. K. Schachter et al., *HLA antigens in psoriatic arthritis*. J Rheumatol, 1986. **13**(3): p. 586-92.
266. Clegg, D.O., D. J. Reda, E. Mejias, et al., *Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study*. Arthritis Rheum, 1996. **39**(12): p. 2013-20.
267. Mease, P.J., B. S. Goffe, J. Metz, et al., *Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial*. Lancet, 2000. **356**(9227): p. 385-90.
268. Mease, P.J. and C.E. Antoni, *Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers*. Ann Rheum Dis, 2005. **64 Suppl 2**: p. ii78-82.
269. van der Heijde, D.M., M. A. van 't Hof, P. L. van Riel, et al., *Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score*. Ann Rheum Dis, 1990. **49**(11): p. 916-20.
270. Ritchie, D.M., J. A. Boyle, J. M. McInnes, et al., *Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis*. Q J Med, 1968. **37**(147): p. 393-406.
271. Prevoo, M.L., P. L. van Riel, M. A. van 't Hof, et al., *Validity and reliability of joint indices. A longitudinal study in patients with recent onset rheumatoid arthritis*. Br J Rheumatol, 1993. **32**(7): p. 589-94.

272. Prevoo, M.L., M. A. van 't Hof, H. H. Kuper, et al., *Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1995. **38**(1): p. 44-8.
273. Fuchs, H.A., *The use of the disease activity score in the analysis of clinical trials in rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 1993. **20**(11): p. 1863-6.
274. van Gestel, A.M., C.J. Haagsma, and P.L. van Riel, *Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(10): p. 1845-50.
275. Prevoo, M.L., A. M. van Gestel, T. H. M. A. van, et al., *Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score*. Br J Rheumatol, 1996. **35**(11): p. 1101-5.
276. van Gestel, A.M., J. J. Anderson, P. L. van Riel, et al., *ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. American College of Rheumatology European League of Associations for Rheumatology*. J Rheumatol, 1999. **26**(3): p. 705-11.
277. van der Heijde, D.M., M. A. van't Hof, P. L. van Riel, et al., *Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 1992. **51**(2): p. 177-81.
278. Gladman, D.D., B. Brubacher, D. Buskila, et al., *Psoriatic spondyloarthropathy in men and women: a clinical, radiographic, and HLA study*. Clin Invest Med, 1992. **15**(4): p. 371-5.
279. Dougados, M., A. Gueguen, J. P. Nakache, et al., *Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 1988. **15**(2): p. 302-7.
280. Garrett, S., T. Jenkinson, L. G. Kennedy, et al., *A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*. J Rheumatol, 1994. **21**(12): p. 2286-91.
281. Calin, A., S. Garrett, H. Whitelock, et al., *A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*. J Rheumatol, 1994. **21**(12): p. 2281-5.
282. Jenkinson, T.R., P. A. Mallorie, H. C. Whitelock, et al., *Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index*. J Rheumatol, 1994. **21**(9): p. 1694-8.

283. Mander, M., J. M. Simpson, A. McLellan, et al., *Studies with an entheses index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 1987. **46**(3): p. 197-202.
284. Heuft-Dorenbosch, L., A. Spoorenberg, A. van Tubergen, et al., *Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(2): p. 127-32.
285. Ware, J.E., Jr. and C.D. Sherbourne, *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. Med Care, 1992. **30**(6): p. 473-83.
286. Husted, J.A., D. D. Gladman, V. T. Farewell, et al., *Validating the SF-36 health survey questionnaire in patients with psoriatic arthritis*. J Rheumatol, 1997. **24**(3): p. 511-7.
287. Husted, J.A., D. D. Gladman, R. J. Cook et al., *Responsiveness of health status instruments to changes in articular status and perceived health in patients with psoriatic arthritis*. J Rheumatol, 1998. **25**(11): p. 2146-55.
288. Husted, J., D. D. Gladman, V. T. Farewell et al., *Validation of the revised and expanded version of the Arthritis Impact Measurement Scales for patients with psoriatic Arthritis*. J Rheumatol, 1996. **23**(6): p. 1015-9.
289. Husted, J., D. D. Gladman, J. A. Long et al., *Relationship of the Arthritis Impact Measurement Scales to changes in articular status and functional performance in patients with psoriatic arthritis*. J Rheumatol, 1996. **23**(11): p. 1932-7.
290. McKenna, S.P., L. C. Doward, D. Whalley, et al., *Development of the PsAQoL: a quality of life instrument specific to psoriatic arthritis*. Ann Rheum Dis, 2004. **63**(2): p. 162-9.
291. Daltroy, L.H., M. G. Larson, N. W. Roberts et al., *A modification of the Health Assessment Questionnaire for the spondyloarthropathies*. J Rheumatol, 1990. **17**(7): p. 946-50.
292. Blackmore, M.G., D. D. Gladman, J. Husted, et al., *Measuring health status in psoriatic arthritis: the Health Assessment Questionnaire and its modification*. J Rheumatol, 1995. **22**(5): p. 886-93.
293. Husted, J.A., D. D. Gladman, J. A. Long et al., *A modified version of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) for psoriatic arthritis*. Clin Exp Rheumatol, 1995. **13**(4): p. 439-43.
294. Wassenberg, S., V. Fischer-Kahle, G. Herborn et al., *A method to score radiographic change in psoriatic arthritis*. Z Rheumatol, 2001. **60**(3): p. 156-66.
295. Gold, R.H., L.W. Bassett, and L.L. Seeger, *The other arthritides. Roentgenologic features of osteoarthritis, erosive osteoarthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic*

- arthritis, Reiter's disease, multicentric reticulohistiocytosis, and progressive systemic sclerosis. *Radiol Clin North Am*, 1988. **26**(6): p. 1195-212.
296. Resnick, D. and T.W. Broderick, *Bony proliferation of terminal toe phalanges in psoriasis: the "ivory" phalanx*. *J Can Assoc Radiol*, 1977. **28**(3): p. 187-9.
 297. Rahman, P., E. Nguyen, C. Cheung, et al., *Comparison of radiological severity in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol*, 2001. **28**(5): p. 1041-4.
 298. Salvarani, C., P. Macchioni, T. Cremonesi, et al., *The cervical spine in patients with psoriatic arthritis: a clinical, radiological and immunogenetic study*. *Ann Rheum Dis*, 1992. **51**(1): p. 73-7.
 299. Laiho, K. and M. Kauppi, *The cervical spine in patients with psoriatic arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2002. **61**(7): p. 650-2.
 300. Battistone, M.J., B. J. Manaster, D. J. Reda et al., *The prevalence of sacroilitis in psoriatic arthritis: new perspectives from a large, multicenter cohort. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study*. *Skeletal Radiol*, 1999. **28**(4): p. 196-201.
 301. Taccari, E., A. Spadaro, and V. Riccieri, *Correlations between peripheral and axial radiological changes in patients with psoriatic polyarthritis*. *Rev Rhum Engl Ed*, 1996. **63**(1): p. 17-23.
 302. Cimmino, M.A., C. Bountis, E. Silvestri, et al., *An appraisal of magnetic resonance imaging of the wrist in rheumatoid arthritis*. *Semin Arthritis Rheum*, 2000. **30**(3): p. 180-95.
 303. McQueen, F., M. Lassere, and M. Ostergaard, *Magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis: a review of the literature*. *Arthritis Res Ther*, 2006. **8**(2): p. 207.
 304. D'Auria, M.C., R. Scarpa, M. Parodi, et al., *[Magnetic resonance imaging of the peripheral joints in psoriatic arthritis]*. *Reumatismo*, 2007. **59**(1): p. 6-14.
 305. Rau, R., S. Wasserberg, M. Backhaus, et al., *[Imaging methods in rheumatology: imaging in psoriasis arthritis (PsA)]*. *Z Rheumatol*, 2006. **65**(2): p. 159-67.
 306. Jevtic, V., M. Kos-Golja, B. Rozman et al., *Distinctive radiological features of small hand joints in rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis demonstrated by contrast-enhanced (Gd-DTPA) magnetic resonance imaging*. *Skeletal Radiol*, 1995. **24**(5): p. 351-5.
 307. McGonagle, D., W. Gibbon, and P. Emery, *Classification of inflammatory arthritis by enthesitis*. *Lancet*, 1998. **352**(9134): p. 1137-40.
 308. Cimmino, M.A., A. Iozzelli, G. Garlaschi, et al., *Magnetic resonance imaging of the hand in mixed connective tissue disease*. *Ann Rheum Dis*, 2003. **62**(4): p. 380-1.

309. Savnik, A., H. Malmkov, H. S. Thomsen, et al., *MRI of the wrist and finger joints in inflammatory joint diseases at 1-year interval: MRI features to predict bone erosions*. Eur Radiol, 2002. **12**(5): p. 1203-10.
310. Cimmino, M.A., S. Innocenti, F. Livrone, et al., *Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the wrist in patients with rheumatoid arthritis can discriminate active from inactive disease*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(5): p. 1207-13.
311. McQueen, F., M. Lassere, P. Bird, et al., *Developing a magnetic resonance imaging scoring system for peripheral psoriatic arthritis*. J Rheumatol, 2007. **34**(4): p. 859-61.
312. Weiner, S.M., S. Jurenz, M. Uhl, et al., *Ultrasonography in the assessment of peripheral joint involvement in psoriatic arthritis : a comparison with radiography, MRI and scintigraphy*. Clin Rheumatol, 2008. **27**(8): p. 983-9.
313. Healy, P.J., C. Groves, M. Chandramohan et al., *MRI changes in psoriatic dactylitis--extent of pathology, relationship to tenderness and correlation with clinical indices*. Rheumatology (Oxford), 2008. **47**(1): p. 92-5.
314. Olivieri, I., C. Salvarani, F. Cantini, et al., *Fast spin echo-T2-weighted sequences with fat saturation in dactylitis of spondylarthritis. No evidence of enthesal involvement of the flexor digitorum tendons*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(11): p. 2964-7.
315. Olivieri, I., E. Scarano, A. Padula, et al., *Fast spin echo-T2-weighted sequences with fat saturation in toe dactylitis of spondyloarthritis*. Clin Rheumatol, 2008. **27**(9): p. 1141-5.
316. Lassus, A., *A comparative pilot study of azapropazone and indomethacin in the treatment of psoriatic arthritis and Reiter's disease*. Curr Med Res Opin, 1976. **4**(1): p. 65-9.
317. Lonauer, G. and W. Wirth, *[Controlled double blind study on the effectiveness and adverse effects of acetaminophen and indomethacin in the treatment of psoriatic arthritis]*. Arzneimittelforschung, 1980. **30**(8A): p. 1440-4.
318. Leatham, P.A., H. A. Bird, V. Wright et al., *The run-in period in trial design: a comparison of two non-steroidal anti-inflammatory agents in psoriatic arthropathy*. Agents Actions, 1982. **12**(1-2): p. 221-4.
319. Hopkins, R., H. A. Bird, H. Jones, et al., *A double-blind controlled trial of etretinate (Tigason) and ibuprofen in psoriatic arthritis*. Ann Rheum Dis, 1985. **44**(3): p. 189-93.

320. Wanders, A., D. Heijde, R. Landewe, et al., *Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(6): p. 1756-65.
321. Griffiths, C.E., *Therapy for psoriatic arthritis: sometimes a conflict for psoriasis*. Br J Rheumatol, 1997. **36**(4): p. 409-10.
322. Kivitz, A.J., et al., *A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis*. Semin Arthritis Rheum, 2007. **37**(3): p. 164-73.
323. Farr, M., G. D. Kitas, L. Waterhouse, et al., *Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo-controlled study*. Br J Rheumatol, 1990. **29**(1): p. 46-9.
324. Fraser, S.M., R. Hopkins, J. A. Hunter, et al., *Sulphasalazine in the management of psoriatic arthritis*. Br J Rheumatol, 1993. **32**(10): p. 923-5.
325. Gupta, A.K., J. S. Grober, T. A. Hamilton, et al., *Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial*. J Rheumatol, 1995. **22**(5): p. 894-8.
326. Combe, B., P. Goupille, J. L. Kuntz, et al., *Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study*. Br J Rheumatol, 1996. **35**(7): p. 664-8.
327. Clegg, D.O., D. J. Reda, M. H. Weisman, et al., *Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study*. Arthritis Rheum, 1996. **39**(12): p. 2004-12.
328. Black, R.L., W. M. O'Brien, E. J. Vanscott, et al., *Methotrexate Therapy in Psoriatic Arthritis; Double-Blind Study on 21 Patients*. JAMA, 1964. **189**: p. 743-7.
329. Willkens, R.F., H. J. Williams, J. R. Ward, et al., *Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis*. Arthritis Rheum, 1984. **27**(4): p. 376-81.
330. Wollina, U., K. Stander, and U. Barta, *Toxicity of methotrexate treatment in psoriasis and psoriatic arthritis--short- and long-term toxicity in 104 patients*. Clin Rheumatol, 2001. **20**(6): p. 406-10.
331. Chandran, V., C.T. Schentag, and D.D. Gladman, *Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort*. J Rheumatol, 2008. **35**(3): p. 469-71.
332. Salvarani, C., P. Macchioni, I. Olivieri, et al., *A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis*. J Rheumatol, 2001. **28**(10): p. 2274-82.

333. Spadaro, A., V. Riccieri, A. Sili-Scavalli, et al., *Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study*. Clin Exp Rheumatol, 1995. **13**(5): p. 589-93.
334. Kaltwasser, J.P., P. Nash, D. Gladman, et al., *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**(6): p. 1939-50.
335. Ravindran, V., D.L. Scott, and E.H. Choy, *A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(6): p. 855-9.
336. Grundmann-Kollmann, M., G. Mooser, P. Schraeder, et al., *Treatment of chronic plaque-stage psoriasis and psoriatic arthritis with mycophenolate mofetil*. J Am Acad Dermatol, 2000. **42**(5 Pt 1): p. 835-7.
337. Moreland, L.W., S. W. Baumgartner, M. H. Schiff, et al., *Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein*. N Engl J Med, 1997. **337**(3): p. 141-7.
338. Maini, R., et al., E. W. St Clair, F. Breedveld, *Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group*. Lancet, 1999. **354**(9194): p. 1932-9.
339. Sandborn, W.J. and S.B. Hanauer, *Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical results, and safety*. Inflamm Bowel Dis, 1999. **5**(2): p. 119-33.
340. Mease, P.J., A. J. Kivitz, F. X. Burch, et al., *Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(7): p. 2264-72.
341. Kavanaugh, A., C. E. Antoni, D. Gladman et al., *The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(8): p. 1038-43.
342. Mease, P.J., D. D. Gladman, C. T. Ritchlin, et al., *Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(10): p. 3279-89.
343. Antoni, C.E., A. Kavanaugh, B. Kirkham, et al., *Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results*

- from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(4): p. 1227-36.
344. Antoni, C., G. G. Krueger, K. de Vlam et al., *Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**(8): p. 1150-7.
 345. Naldi, L. and G. Raho, *Emerging drugs for psoriasis*. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2009. **14**(1): p. 145-63.
 346. Spadaro, A., L. Punzi, A. Marchesoni, et al., *Switching from infliximab or etanercept to adalimumab in resistant or intolerant patients with spondyloarthritis: a 4-year study*. *Rheumatology (Oxford)*. **49**(6): p. 1107-11.
 347. Van den Bosch, F., E. Kruithof, et al., *Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study*. *Ann Rheum Dis*, 2000. **59**(6): p. 428-33.
 348. Markham, T., R. Mullan, L. Golden-Mason, et al., *Resolution of endothelial activation and down-regulation of Tie2 receptor in psoriatic skin after infliximab therapy*. *J Am Acad Dermatol*, 2006. **54**(6): p. 1003-12.
 349. Markham, T., C. Mathews, S. Rogers, et al., *Downregulation of the inhibitor of apoptosis protein survivin in keratinocytes and endothelial cells in psoriasis skin following infliximab therapy*. *Br J Dermatol*, 2006. **155**(6): p. 1191-6.
 350. Voulgari, P.V., A. I. Venetsanopoulou, S. A. Exarchou, et al., *Sustained clinical response and high infliximab survival in psoriatic arthritis patients: a 3-year long-term study*. *Semin Arthritis Rheum*, 2008. **37**(5): p. 293-8.
 351. Alonso-Ruiz, J. I. Pijoan, E. Ansuategui, A., et al., *Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety*. *BMC Musculoskelet Disord*, 2008. **9**: p. 52.
 352. Kavanaugh, A., I. McInnes, P. Mease, et al., *Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study*. *Arthritis Rheum*, 2009. **60**(4): p. 976-86.
 353. Mease, P.J. and K. Reich, *Alefcept with methotrexate for treatment of psoriatic arthritis: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *J Am Acad Dermatol*, 2009. **60**(3): p. 402-11.
 354. Canete, J.D., R. Celis, V. Hernandez, et al., *Synovial immunopathological changes associated with successful abatacept therapy in a case of severe refractory psoriatic arthritis*. *Ann Rheum Dis*. **69**(5): p. 935-6.

355. Olivieri, I., S. D'Angelo, G. A. Mennillo, et al., *Abatacept in spondyloarthritis refractory to tumour necrosis factor alpha inhibition*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(1): p. 151-2.
356. Vieira, F.J., M.R. Callado, and W.P. Vieira, *Abatacept as an option therapy in difficult to treat psoriatic arthritis*. Rheumatol Int. **30**(6): p. 849-50.
357. Moll, J.M. and V. Wright, *New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation*. Ann Rheum Dis, 1973. **32**(4): p. 354-63.
358. Lee, J.H., J. B. Jun, S. Jung, et al., *Higher prevalence of peripheral arthritis among ankylosing spondylitis patients*. J Korean Med Sci, 2002. **17**(5): p. 669-73.
359. Carette, S., D. Graham, H. Little, et al., *The natural disease course of ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 1983. **26**(2): p. 186-90.
360. Boyer, G.S., D.W. Templin, and W.P. Goring, *Evaluation of the European Spondylarthropathy Study Group preliminary classification criteria in Alaskan Eskimo populations*. Arthritis Rheum, 1993. **36**(4): p. 534-8.
361. Jimenez-Balderas, F.J. and G. Mintz, *Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men*. J Rheumatol, 1993. **20**(12): p. 2069-72.
362. Resnick, D., I. L. Dwosh, T. G. Goergen, et al., *Clinical and radiographic abnormalities in ankylosing spondylitis: a comparison of men and women*. Radiology, 1976. **119**(2): p. 293-7.
363. Gran, J.T., M. Ostensen, and G. Husby, *A clinical comparison between males and females with ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 1985. **12**(1): p. 126-9.
364. Goodman, C.E., R. K. Lange, J. Waxman et al., *Ankylosing spondylitis in women*. Arch Phys Med Rehabil, 1980. **61**(4): p. 167-70.
365. Kidd, B. M. Mullee, A. Frank, et al., *Disease expression of ankylosing spondylitis in males and females*. J Rheumatol, 1988. **15**(9): p. 1407-9.
366. Marks, S.H., M. Barnett, and A. Calin, *Ankylosing spondylitis in women and men: a case-control study*. J Rheumatol, 1983. **10**(4): p. 624-8.
367. Lee, W., J. D. Reveille, J. C. Davis, et al., *Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(5): p. 633-8.
368. Riley, M.J., B.M. Ansell, and E.G. Bywaters, *Radiological manifestations of ankylosing spondylitis according to age at onset*. Ann Rheum Dis, 1971. **30**(2): p. 138-48.
369. Burgos-Vargas, R., A. Naranjo, J. Castillo, et al., *Ankylosing spondylitis in the Mexican mestizo: patterns of disease according to age at onset*. J Rheumatol, 1989. **16**(2): p. 186-91.

370. Kammer, G.M., et al., *Psoriatic arthritis: a clinical, immunologic and HLA study of 100 patients*. Semin Arthritis Rheum, 1979. **9**(2): p. 75-97.
371. Leonard, D.G., J.D. O'Duffy, and R.S. Rogers, *Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis*. Mayo Clin Proc, 1978. **53**(8): p. 511-8.
372. Avila, R. D. G. Pugh, C. H. Slocumb, et al., *Psoriatic arthritis: a roentgenologic study*. Radiology, 1960. **75**: p. 691-702.
373. Gladman, D.D., *Psoriatic arthritis*. Baillieres Clin Rheumatol, 1995. **9**(2): p. 319-29.
374. Gladman, D.D., *Natural history of psoriatic arthritis*. Baillieres Clin Rheumatol, 1994. **8**(2): p. 379-94.
375. Husted, J.A., D. D. Gladman, V. T. Farewell et al., *Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2001. **45**(2): p. 151-8.
376. Zachariae, H., R. Zachariae, K. Blomqvist, et al., *Quality of life and prevalence of arthritis reported by 5,795 members of the Nordic Psoriasis Associations. Data from the Nordic Quality of Life Study*. Acta Derm Venereol, 2002. **82**(2): p. 108-13.
377. Wong, K., D. D. Gladman, J. Husted, et al., *Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death*. Arthritis Rheum, 1997. **40**(10): p. 1868-72.
378. Gladman, D.D., *Traditional and newer therapeutic options for psoriatic arthritis: an evidence-based review*. Drugs, 2005. **65**(9): p. 1223-38.
379. Jones, G., M. Crotty, and P. Brooks, *Interventions for psoriatic arthritis*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(3): p. CD000212.
380. Jones, G., M. Crotty, and P. Brooks, *Interventions for psoriatic arthritis*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD000212.
381. Soriano, E.R. and N.J. McHugh, *Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review*. J Rheumatol, 2006. **33**(7): p. 1422-30.
382. Kyle, S., D. Chandler, C. E. Griffiths, et al., *Guideline for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2005. **44**(3): p. 390-7.
383. Chatzikyriakidou, A., I. Georgiou, P. V. Voulgari, et al., *Combined tumour necrosis factor-alpha and tumour necrosis factor receptor genotypes could predict rheumatoid arthritis patients' response to anti-TNF-alpha therapy and explain controversies of studies based on a single polymorphism*. Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(6): p. 1034-5.

384. Woolacott, N.F., Z. C. Khadjesari, I. N. Bruce et al., *Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review*. Clin Exp Rheumatol, 2006. **24**(5): p. 587-93.
385. Fredriksson, T. and U. Pettersson, *Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid*. Dermatologica, 1978. **157**(4): p. 238-44.
386. Felson, D.T., Y. Zhang, M. T. Hannan, et al., *American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1995. **38**(6): p. 727-35.
387. Gladman, D.D., V. T. Farewell, K. Wong et al., *Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(6): p. 1103-10.
388. Ettehad, P., M. W. Greaves, D. Wallach, et al., *Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions*. Clin Exp Immunol, 1994. **96**(1): p. 146-51.
389. Hohler, T., A. Kruger, P. M. Schneider, et al., *A TNF-alpha promoter polymorphism is associated with juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis*. J Invest Dermatol, 1997. **109**(4): p. 562-5.
390. Partsch, G., G. Steiner, B. F. Leeb, et al., *Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid*. J Rheumatol, 1997. **24**(3): p. 518-23.
391. Ritchlin, C., S. A. Haas-Smith, D. Hicks, et al., *Patterns of cytokine production in psoriatic synovium*. J Rheumatol, 1998. **25**(8): p. 1544-52.
392. Partsch, G., E. Wagner, B. F. Leeb, et al., *Upregulation of cytokine receptors sTNF-R55, sTNF-R75, and sIL-2R in psoriatic arthritis synovial fluid*. J Rheumatol, 1998. **25**(1): p. 105-10.
393. Chaudhari, U., P. Romano, L. D. Mulcahy, et al., *Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial*. Lancet, 2001. **357**(9271): p. 1842-7.
394. Lipsky, P.E., D. M. van der Heijde, E. W. St Clair, et al., *Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group*. N Engl J Med, 2000. **343**(22): p. 1594-602.
395. Hyrich, K.L., M. Lunt, K. D. Watson, et al., *Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(1): p. 13-20.

396. Duclos, M., L. Gossec, A. Ruysen-Witrand, et al., *Retention rates of tumor necrosis factor blockers in daily practice in 770 rheumatic patients*. J Rheumatol, 2006. **33**(12): p. 2433-8.
397. Carmona, L. and J.J. Gomez-Reino, *Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER*. Arthritis Res Ther, 2006. **8**(3): p. R72.
398. Heiberg, M.S., W. Koldingsnes, K. Mikkelsen, et al., *The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study*. Arthritis Rheum, 2008. **59**(2): p. 234-40.
399. Kristensen, L.E., A. Gulfe, T. Saxne et al., *Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(3): p. 364-9.
400. Gomez-Reino, J.J. and L. Carmona, *Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period*. Arthritis Res Ther, 2006. **8**(1): p. R29.
401. Saad, A.A., D. M. Ashcroft, K. D. Watson, et al., *Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(2): p. R52.
402. Temekonidis, T.I., A. N. Georgiadis, Y. Alamanos, et al., *Infliximab treatment in combination with cyclosporin A in patients with severe refractory rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2002. **61**(9): p. 822-5.
403. Voulgari, P.V., Y. Alamanos, S. N. Nikas, et al., *Infliximab therapy in established rheumatoid arthritis: an observational study*. Am J Med, 2005. **118**(5): p. 515-20.
404. Feldmann, M., M. J. Elliott, J. N. Woody et al., *Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy of rheumatoid arthritis*. Adv Immunol, 1997. **64**: p. 283-350.
405. Maini, R.N., F. C. Breedveld, J. R. Kalden, et al., *Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(9): p. 1552-63.
406. Braun, J. and D. van der Heijde, *Novel approaches in the treatment of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides*. Expert Opin Investig Drugs, 2003. **12**(7): p. 1097-109.

407. Alamanos, Y., N. G. Papadopoulos, P. V. Voulgari, et al., *Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest Greece, 1983-2002*. Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(5): p. 615-8.
408. Gran, J.T. and G. Husby, *The epidemiology of ankylosing spondylitis*. Semin Arthritis Rheum, 1993. **22**(5): p. 319-34.
409. McGonagle, D., H. Marzo-Ortega, M. Benjamin et al., *Report on the Second international Enthesitis Workshop*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(4): p. 896-905.
410. Zhang, X., J.E. Aubin, and R.D. Inman, *Molecular and cellular biology of new bone formation: insights into the ankylosis of ankylosing spondylitis*. Curr Opin Rheumatol, 2003. **15**(4): p. 387-93.
411. Khan, M.A., *Thoughts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis and related diseases*. Clin Exp Rheumatol, 2002. **20**(6 Suppl 28): p. S6-10.
412. Lehtinen, K., *Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 1993. **52**(3): p. 174-6.
413. Roychowdhury, B., S. Bintley-Bagot, D. Y. Bulgen, et al., *Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis?* Rheumatology (Oxford), 2002. **41**(11): p. 1330-2.
414. Dougados, M., S. van der Linden, M. Leirisalo-Repo, et al., *Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study*. Arthritis Rheum, 1995. **38**(5): p. 618-27.
415. McGonagle, D., W. Gibbon, P. O'Connor, et al., *Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondylarthropathy*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(4): p. 694-700.
416. Muche, B., M. Bollow, R. J. Francois, et al., *Anatomic structures involved in early- and late-stage sacroiliitis in spondylarthritis: a detailed analysis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(5): p. 1374-84.
417. Anderson, J.J., G. Baron, D. van der Heijde, et al., *Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(8): p. 1876-86.
418. van der Linden, S.M., H. U. Rentsch, N. Gerber, et al., *The association between ankylosing spondylitis, acute anterior uveitis and HLA-B27: the results of a Swiss family study*. Br J Rheumatol, 1988. **27 Suppl 2**: p. 39-41.
419. Exarchou, S.A., P. V. Voulgari, T. E. Markatseli, et al., *Immune-mediated skin lesions in patients treated with anti-tumour necrosis factor alpha inhibitors*. Scand J Rheumatol, 2009. **38**(5): p. 328-31.
420. Dixon, W.G., K. Watson, M. Lunt, et al., *Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients*

- receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Rheum*, 2006. **54**(8): p. 2368-76.
421. Maini, R.N., F. C. Breedveld, J. R. Kalden, et al., *Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. Arthritis Rheum*, 2004. **50**(4): p. 1051-65.
 422. Braun, J., X. Baraliakos, J. Brandt, et al., *Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. Rheumatology (Oxford)*, 2005. **44**(5): p. 670-6.
 423. Braun, J., X. Baraliakos, J. Listing, et al., *Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. Ann Rheum Dis*, 2008. **67**(3): p. 340-5.
 424. Lin, J., D. Ziring, S. Desai, et al., *TNFAalpha blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety. Clin Immunol*, 2008. **126**(1): p. 13-30.
 425. Carter, J.D., J. Valeriano, and F.B. Vasey, *Tumor necrosis factor-alpha inhibition and VATER association: a causal relationship. J Rheumatol*, 2006. **33**(5): p. 1014-7.
 426. Benahmed, M., *[Role of tumor necrosis factor in the male gonad]. Contracept Fertil Sex*, 1997. **25**(7-8): p. 569-71.
 427. De, S.K., H. L. Chen, J. L. Pace, et al., *Expression of tumor necrosis factor-alpha in mouse spermatogenic cells. Endocrinology*, 1993. **133**(1): p. 389-96.
 428. Delfino, F.J., J. N. Boustead, C. Fix et al., *NF-kappaB and TNF-alpha stimulate androgen receptor expression in Sertoli cells. Mol Cell Endocrinol*, 2003. **201**(1-2): p. 1-12.
 429. Pentikainen, V., K. Erkkila, L. Suomalainen, et al., *TNFAalpha down-regulates the Fas ligand and inhibits germ cell apoptosis in the human testis. J Clin Endocrinol Metab*, 2001. **86**(9): p. 4480-8.
 430. Schell, C., M. Albrecht, C. Mayer, et al., *Exploring human testicular peritubular cells: identification of secretory products and regulation by tumor necrosis factor-alpha. Endocrinology*, 2008. **149**(4): p. 1678-86.
 431. Eisermann, J., K. B. Register, R. C. Strickler et al., *The effect of tumor necrosis factor on human sperm motility in vitro. J Androl*, 1989. **10**(4): p. 270-4.
 432. Estrada, L.S., H. C. Champion, R. Wang, et al., *Effect of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interferon-gamma (IFN-gamma) on human sperm motility, viability and motion parameters. Int J Androl*, 1997. **20**(4): p. 237-42.

433. Perdichizzi, A., F. Nicoletti, S. La Vignera, et al., *Effects of tumour necrosis factor-alpha on human sperm motility and apoptosis*. J Clin Immunol, 2007. **27**(2): p. 152-62.
434. Said, T.M., A. Agarwal, T. Falcone, et al., *Infliximab may reverse the toxic effects induced by tumor necrosis factor alpha in human spermatozoa: an in vitro model*. Fertil Steril, 2005. **83**(6): p. 1665-73.
435. Suominen, J.S., Y. Wang, A. Kaipia et al., *Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) promotes cell survival during spermatogenesis, and this effect can be blocked by infliximab, a TNF-alpha antagonist*. Eur J Endocrinol, 2004. **151**(5): p. 629-40.
436. Mahadevan, U., J. P. Terdiman, J. Aron, et al., *Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis, 2005. **11**(4): p. 395-9.
437. Flaisler, F., B. Hedon, J. Sany et al., *A study of ovarian function in rheumatoid arthritis*. Rev Rhum Engl Ed, 1995. **62**(9): p. 549-54.
438. Ostensen, M., K. Almberg, and H.S. Koksvik, *Sex, reproduction, and gynecological disease in young adults with a history of juvenile chronic arthritis*. J Rheumatol, 2000. **27**(7): p. 1783-7.
439. Steen, V.D. and T.A. Medsger, Jr., *Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 1999. **42**(4): p. 763-8.
440. Ostensen, M. and G. Husby, *Ankylosing spondylitis and pregnancy*. Rheum Dis Clin North Am, 1989. **15**(2): p. 241-54.
441. Cutolo, M., E. Balleari, M. Giusti, et al., *Sex hormone status of male patients with rheumatoid arthritis: evidence of low serum concentrations of testosterone at baseline and after human chorionic gonadotropin stimulation*. Arthritis Rheum, 1988. **31**(10): p. 1314-7.
442. Tengstrand, B., K. Carlstrom, and I. Hafstrom, *Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis-high frequency of hypogonadism*. Rheumatology (Oxford), 2002. **41**(3): p. 285-9.
443. Khalkhali-Ellis, Z., R. J. Handa, R. H. Price, et al., *Androgen receptors in human synoviocytes and androgen regulation of interleukin 1beta (IL-1beta) induced IL-6 production: a link between hypoandrogenicity and rheumatoid arthritis?* J Rheumatol, 2002. **29**(9): p. 1843-6.
444. Gordon, D., G. H. Beastall, J. A. Thomson et al., *Prolonged hypogonadism in male patients with rheumatoid arthritis during flares in disease activity*. Br J Rheumatol, 1988. **27**(6): p. 440-4.

445. Gordon, D., G. H. Beastall, J. A. Thomson et al., *Androgenic status and sexual function in males with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis*. Q J Med, 1986. **60**(231): p. 671-9.
446. Onose, G., D. Peretianu, J. Zaharescu et al., *Correlations between spondylarthropathic inflammatory troubles and gonadal (androgenic) troubles in men. Study on 30 cases with a new methodological analysis*. Rom J Intern Med, 1995. **33**(1-2): p. 93-111.
447. Mitra, D., D.M. Elvins, and A.J. Collins, *Testosterone and testosterone free index in mild ankylosing spondylitis: relationship with bone mineral density and vertebral fractures*. J Rheumatol, 1999. **26**(11): p. 2414-7.
448. Gartlehner, G., R. A. Hansen, B. L. Jonas, et al., *The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis*. J Rheumatol, 2006. **33**(12): p. 2398-408.
449. Treacy, G., *Using an analogous monoclonal antibody to evaluate the reproductive and chronic toxicity potential for a humanized anti-TNFalpha monoclonal antibody*. Hum Exp Toxicol, 2000. **19**(4): p. 226-8.
450. Katz, J.A., C. Antoni, G. F. Keenan, et al., *Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis*. Am J Gastroenterol, 2004. **99**(12): p. 2385-92.
451. Hyrich, K.L., D. P. Symmons, K. D. Watson et al., *Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumor necrosis factor agents: results from a national population register*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(8): p. 2701-2.
452. Ralston, S.H., G. D. Urquhart, M. Brzeski et al., *Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis*. BMJ, 1990. **300**(6724): p. 563-5.
453. Kanis, J.A., E. V. McCloskey, D. de Takats et al., *Clinical assessment of bone mass, quality and architecture*. Osteoporos Int, 1999. **9 Suppl 2**: p. S24-8.
454. Creemers, M.C., M. J. Franssen, M. A. van't Hof, et al., *Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(1): p. 127-9.
455. Genant, H.K., C. Y. Wu, C. van Kuijk et al., *Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique*. J Bone Miner Res, 1993. **8**(9): p. 1137-48.
456. Donnelly, S., D. V. Doyle, A. Denton, et al., *Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 1994. **53**(2): p. 117-21.

457. Will, R., R. Palmer, A. K. Bhalla, et al., *Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event?* Lancet, 1989. **2**(8678-8679): p. 1483-5.
458. Tousssirot, E., S. Ricard-Blum, G. Dumoulin, et al., *Relationship between urinary pyridinium cross-links, disease activity and disease subsets of ankylosing spondylitis.* Rheumatology (Oxford), 1999. **38**(1): p. 21-7.
459. Mullaji, A.B., S.S. Upadhyay, and E.K. Ho, *Bone mineral density in ankylosing spondylitis. DEXA comparison of control subjects with mild and advanced cases.* J Bone Joint Surg Br, 1994. **76**(4): p. 660-5.
460. Devogelaer, J.P., B. Maldague, J. Malghem et al., *Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis. A comparison of plain radiographs with single- and dual-photon absorptiometry and with quantitative computed tomography.* Arthritis Rheum, 1992. **35**(9): p. 1062-7.
461. Masud, T., S. Langley, P. Wiltshire, et al., *Effect of spinal osteophytosis on bone mineral density measurements in vertebral osteoporosis.* BMJ, 1993. **307**(6897): p. 172-3.
462. Tutuncu, Z.N., A. Bilgie, L. G. Kennedy et al., *Interleukin-6, acute phase reactants and clinical status in ankylosing spondylitis.* Ann Rheum Dis, 1994. **53**(6): p. 425-6.
463. Jimenez-Balderas, F.J., R. Tapia-Serrano, J. I. Madero-Cervera, et al., *Ovarian function studies in active ankylosing spondylitis in women. Clinical response to estrogen therapy.* J Rheumatol, 1990. **17**(4): p. 497-502.
464. Lee, Y.S., T. Schlotzhauer, S. M. Ott, et al., *Skeletal status of men with early and late ankylosing spondylitis.* Am J Med, 1997. **103**(3): p. 233-41.
465. Laan, R.F., P.L. van Riel, and L.B. van de Putte, *Bone mass in patients with rheumatoid arthritis.* Ann Rheum Dis, 1992. **51**(6): p. 826-32.
466. Westhovens, R., J. Nijs, V. Taelman et al., *Body composition in rheumatoid arthritis.* Br J Rheumatol, 1997. **36**(4): p. 444-8.
467. Reid, D.M., J. J. Nicoll, N. S. Kennedy, et al., *Bone mass in ankylosing spondylitis.* J Rheumatol, 1986. **13**(5): p. 932-5.
468. Mitra, D., D.M. Elvins, and A.J. Collins, *Biochemical markers of bone metabolism in mild ankylosing spondylitis and their relationship with bone mineral density and vertebral fractures.* J Rheumatol, 1999. **26**(10): p. 2201-4.
469. Juanola, X., L. Mateo, J. M. Nolla, et al., *Bone mineral density in women with ankylosing spondylitis.* J Rheumatol, 2000. **27**(4): p. 1028-31.