

Spondyloarthritisek

A betegség lényege, diagnosztikai kihívásai, terápiája

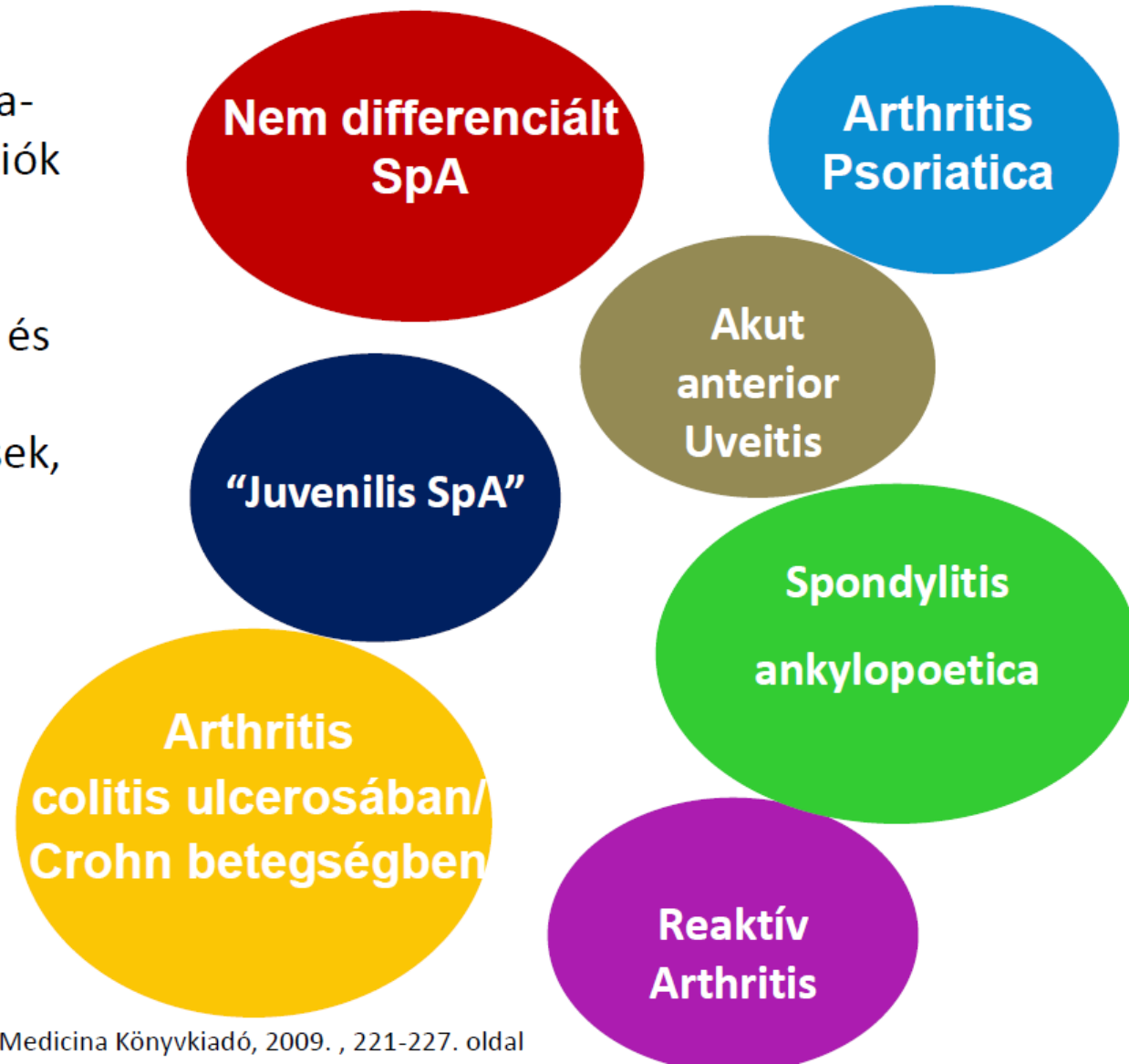
Keszthelyi Péter

BVMKK Reumatológiai Osztály Arthritis és Biológiai terápiás Központ

Szeged, 2025.01.18

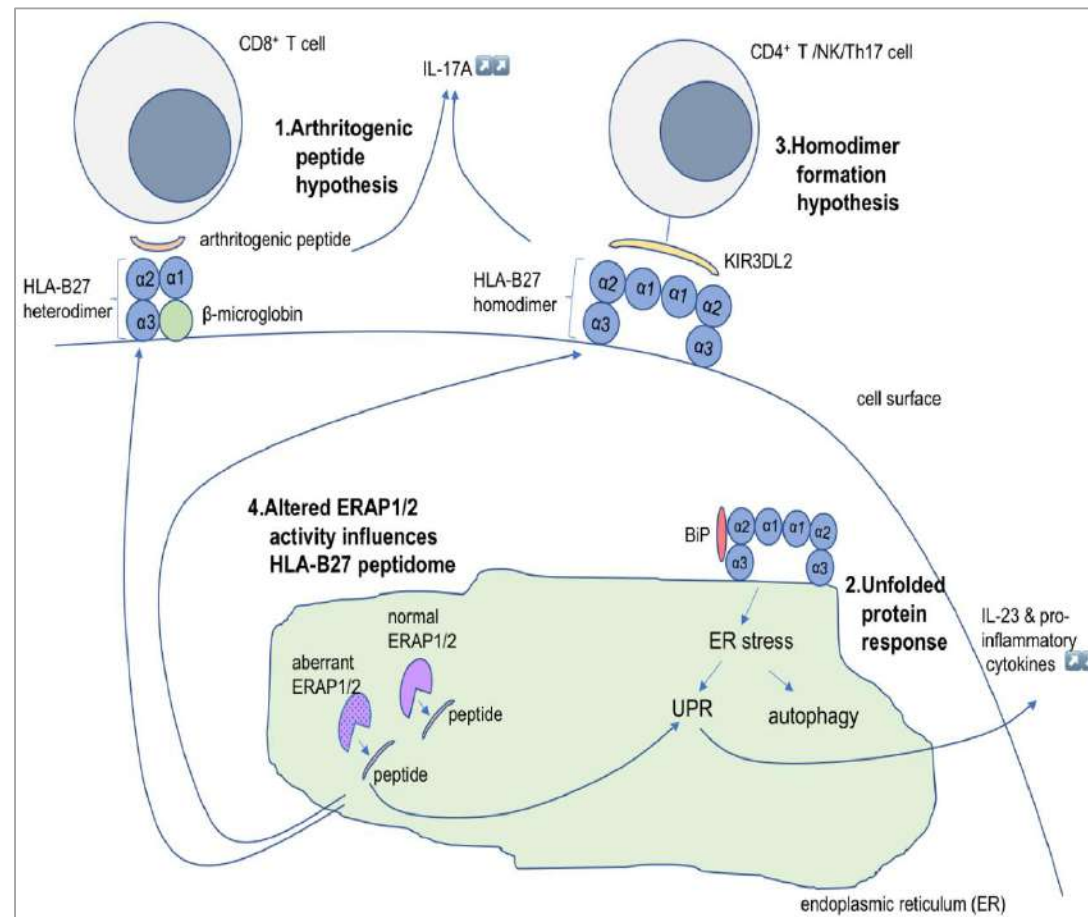
A spondyloarthritis (SpA) fogalma

- Hasonló tünetek: spondyloarthritis, extra-artikuláris manifesztációk (EAM), sacroileitis
- Hasonló patofiziológia és hisztopatológia: capsulitisek, enthesitisek, osteitisek
- A HLA-B27 antigén gyakori hordozása.



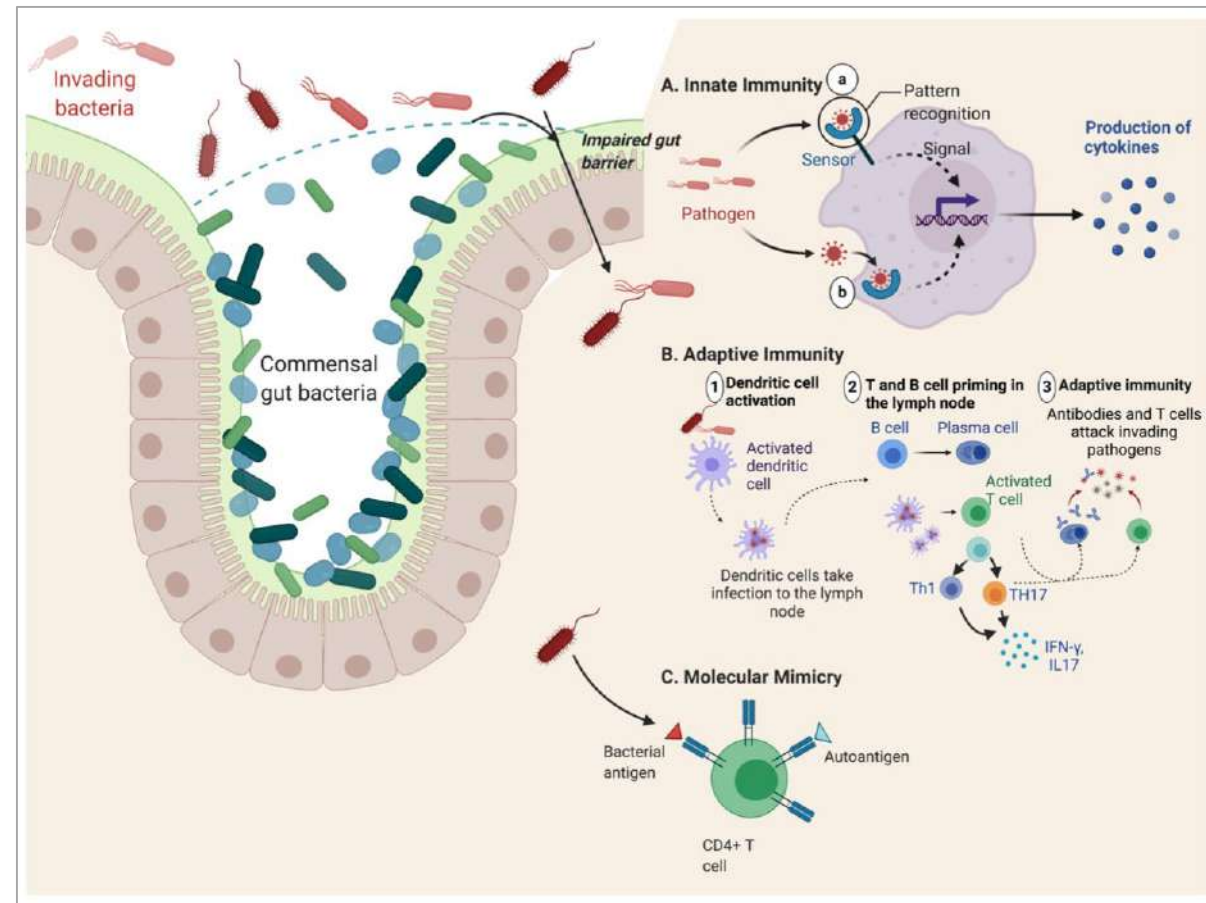
A spondyloarthritisek etiológiája és pathogenezeise

- 1. arthritogén peptidek
- 2. HLA-B27 hibás összehajtás
- 3. HLA-B27 homodimer képződés
- 4. Hibás ERAP



Károsodott bél barrier pathogenetikai szerepe

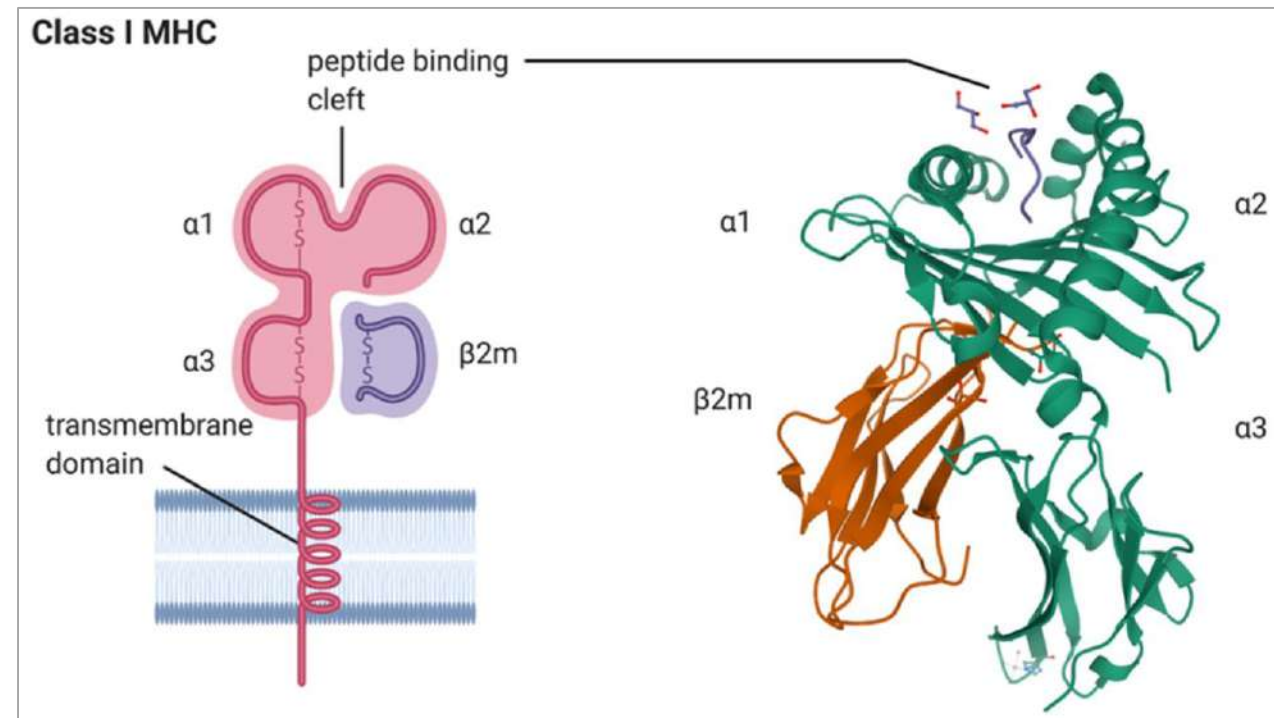
- A bél dysbiosisa proinflammatorikus cytokinek termelődését és bélgyulladás kialakulását eredményezi
- Ruminococcus gnavus SpA-sok bélrendszerében kimutatható és korrelál a betegségaktivitással
- Abnormális bél permeabilitás és a szubklinikus bélgyulladás korrelál az SpA specifikus MRI aktivitással
- Innate lymphoid sejtek (3. csoportba tartozó) a bél és bőrbarrier biztosításában kulcsszerepet játszanak, kimutathatók az enthesisekben



HLA-B27 !

1973-ban írták le először a HLAB27 ill. SPA közötti asszociációt a számok bővületében...

- a HLAB27 prevalenciája az átlagpopulációban 6-8%
- a HLAB27+ egyének 1-2%-ban alakul ki AS (amennyiben az elsőfokú rokonok közt van beteg, ez az arány 15-20%-ra emelkedik)
- az AS betegek 60-90 %-ban HLA B27 pozitívak
- HLAB27 SPA-ban a genetikai rizikó mintegy 20-30%-áért felelős
- kiemelt asszociáció ERAP1 polimorfizmussal is



Spondyloarthritis: a diagnózishoz alkalmazott jellegzetességek I.

Tünetek

Gyulladásos
derékfájdalom



Képkeltő



Laboratórium

We/CRP

Anamnézis

Jó terápiás válasz NSAID-re

Gyulladásos derékfájdalom (IBP) különböző kritériumai

Calin és mtsai.¹

- kezdeti életkor < 40 év
- derékfájdalom tartama:
> 3 hónap
- alattomos kezdetű
- reggeli gerincmerevség
- mozgásra javul

IBP, ha 4 / 5 van jelen.

Rudwaleit és mtsai.²

- reggeli gerincmerevség > 30 perc
- mozgásra javul, pihenésre nem
- felébredés az éjszaka 2. felében fájdalom a miatt
- változó oldalirányú főtáji fájdalom

IBP, ha 2 / 4 van jelen.

IBP szakértők (ASAS)³

- kezdeti életkor < 40 év
- alattomos kezdetű
- mozgásra javul
- nem javul nyugalomban
- éjszakai fájdalom
(felkeléskor enyhül)

IBP, ha 4 / 5 van jelen.

1 Calin A et al. JAMA 1977;237:261; 2 Rudwaleit M et al. Arthritis Rheum 2006;54:678-8; 3 Sieper J et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 784-788

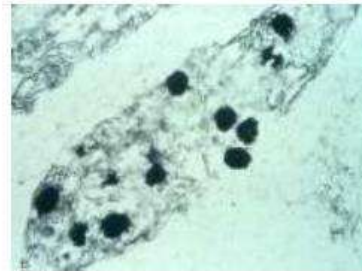
Spondyloarthritis: a diagnózishoz alkalmazott jellegzetességek II.

Genetika

HLA-B27
pozitív

Családi
anamnézis

Hajlamosító/
kísérő
betegségek



infekció*



psoriasis



Crohn betegség

*a synovialis membránban pozitív festődés Chlamydiára¹

Múlt és jelen: a spondylitis ankylopoetica módosított New York-i kritériumia (1984)

1. Klinikai kritériumok

- Legalább 3 hónapja tartó derékfájás- és merevség, mely nyugalomban nem szűnik, mozgásra javul
- A derékmozgás korlátozottsága a frontális és sagittális síkokban
- A mellkasi légzéskitérés beszűkülése a korban és nemben illesztett kontrollcsoport átlagához képest

2. Radiológiai kritériumok

- Kétoldali sacroileitis (II. fokú) vagy
 - Egyoldali sacroileitis (III. vagy IV. fokú)
- Biztos diagnózis: radiológiai kritérium teljesülése és legalább egy klinikai kritérium teljesülése esetén

A módosított New-York-i diagnosztikus kritériumok alkalmazásának korlátai

Klinikai kritériumok:

A gerinc mobilitásának vagy a mellkas kitérésének a beszűkülése már a strukturális károsodás megnyilvánulásai, a betegség előrehaladott stádiumában fordulnak elő

Radiológiai kritériumok:

- A strukturális károsodás megnyilvánulásai a betegség előrehaladott stádiumában fordulnak elő
- A sacroiliacalis ízület röntgenfelvételének értékelése viszonylag nehéz (alacsony szenzitivitás és specificitás)
- Az MRI vizsgálattal észlelhető eltéréseket nem tartalmazza, bár az **MRI-n a sacroileitis 3-7 évvel korábban detektálható**, mint a röntgen felvételen

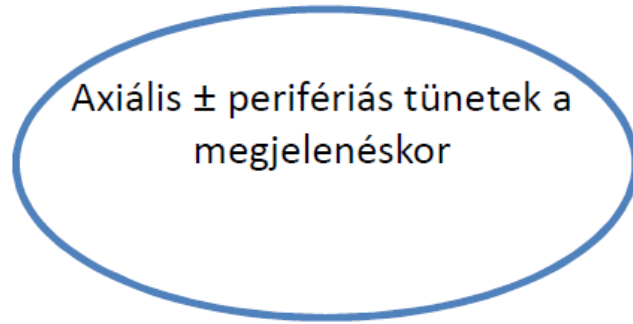
Spondylitis ankylopoetica / Axiális Spondyloarthritis: jellemző tünetek

	Szenzitivitás	Specificitás	LR+
• gyulladós gerincfájdalom	71-75 %	75-80 %	3,1
• enthesitis (sarokfájdalom)	16-37 %	89-94 %	3,4
• peripheriás arthritis	40-62 %	90-98 %	4,0
• dactylitis	12-24 %	96-98 %	4,5
• anterior uveitis	10-22 %	97-99 %	7,3
• SpA-ra pozitív családi anamnézis	7-36 %	93-99 %	6,4
• psoriasis	10-20 %	95-97 %	4,0
• gyulladós bélbetegség	5-8 %	97-99 %	4,0
• jó terápiás válasz NSAID-kre	61-77 %	80-85 %	5,1
• akut fázis fehérjék szintje emelkedett	38-69 %	67-80 %	2,5
• HLA-B27 (axiális érintettség)	83-96 %	90-96 %	9,0
• MRI (STIR)	90 %*	90 %*	9,0

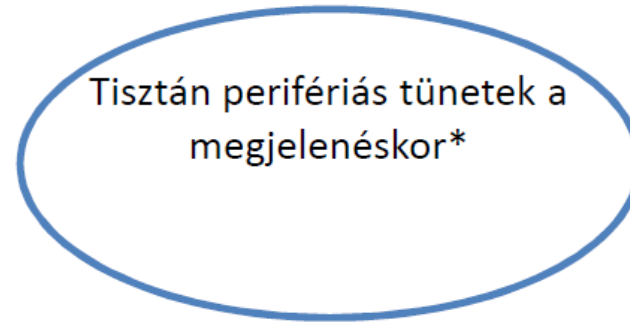
* Legjobb becslés

Pozitív valószínűségi hányados (LR+) = szenzitivitás/(100-specificitás)

A betegség megjelenésekor észlelhető tünetek határozzák meg a besorolást



Az ASAS axiális SpA-ra
vonatkozó kritériumai
alkalmazandók¹



Az ASAS perifériás SpA-ra
vonatkozó kritériumai
alkalmazandók²

*Anamnesztikusan gyulladásoz gerincfájdalom megengedett

¹Rudwaleit et al. Ann Rheum Dis 2009;68:777-783. ²Rudwaleit et al. Ann Rheum Dis 2011;70:25-31.

Az ASAS spondyloarthritis (SpA) klasszifikációs kritériumai

Olyan betegnél, akinél ≥ 3 hónapja derékfájás áll fenn és a panaszok kezdete < 45 év

Sacroileitis képkalkotóval és \geq SpA tünet

VAGY

HLA-B27 és ≥ 2 másik SpA tünet

SpA tünetek:

- gyulladós derékfájdalom,
- enthesitis (sarok),
- uveitis,
- dactylitis,
- psoriasis,
- Crohn betegség/colitis ulcerosa,
- jó terápiás válasz NSAID-kre,
- családi anamnézisben SpA,
- HLA-B27,
- emelkedett CRP.

Olyan betegnél, akinek CSAK perifériás tünete van

Arthritis vagy enthesitis vagy dactylitis és

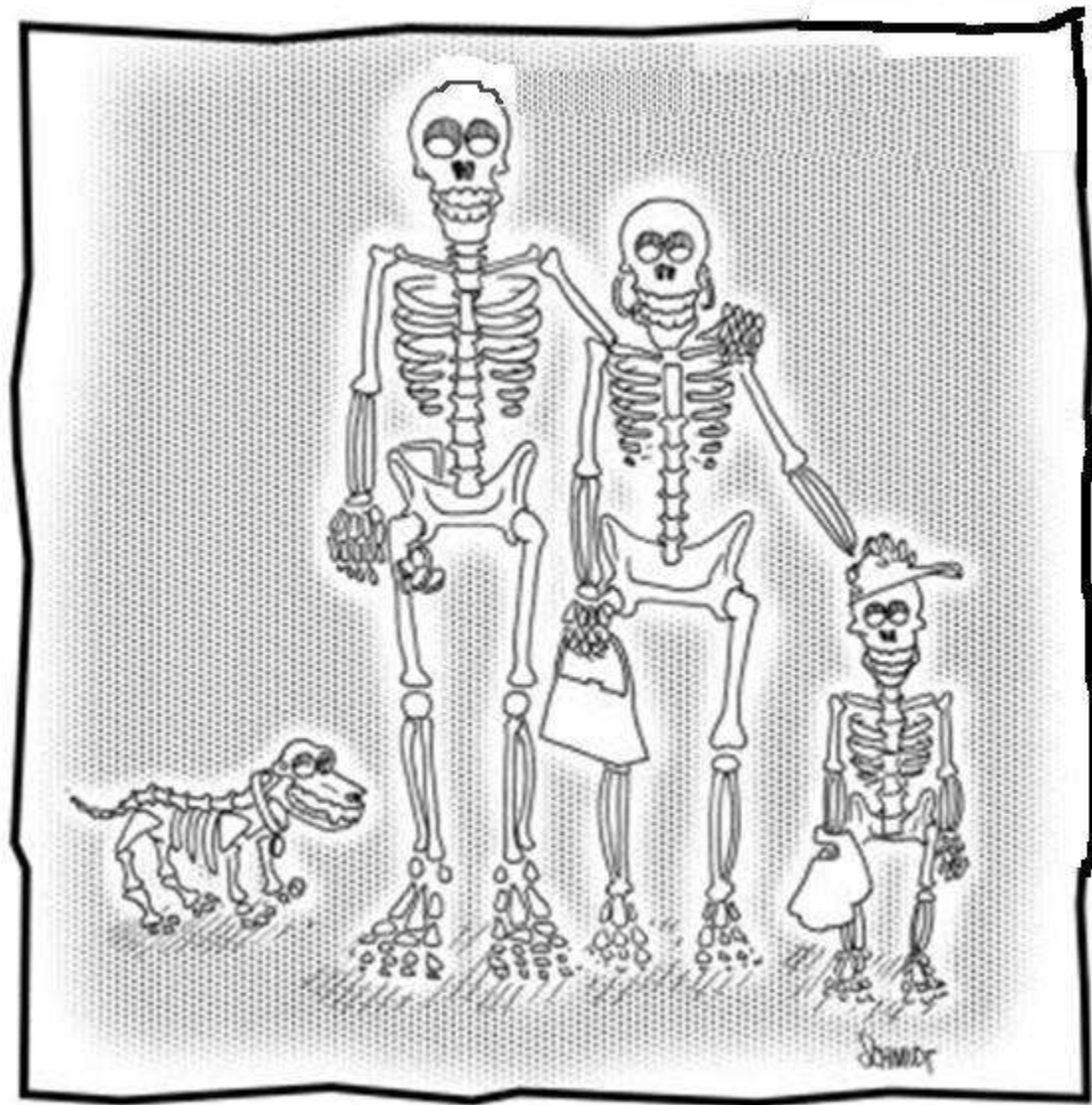
≥ 1 SpA tünet:

- uveitis,
- psoriasis,
- Crohn betegség/colitis ulcerosa,
- megelőző fertőzés,
- HLA-B27,
- sacroileitis képkalkotóval.

VAGY

≥ 2 másik SpA tünet:

- arthritis,
- enthesitis,
- dactylitis,
- gyulladós derékfájdalom (bármikor),
- családi anamnézisben SpA.

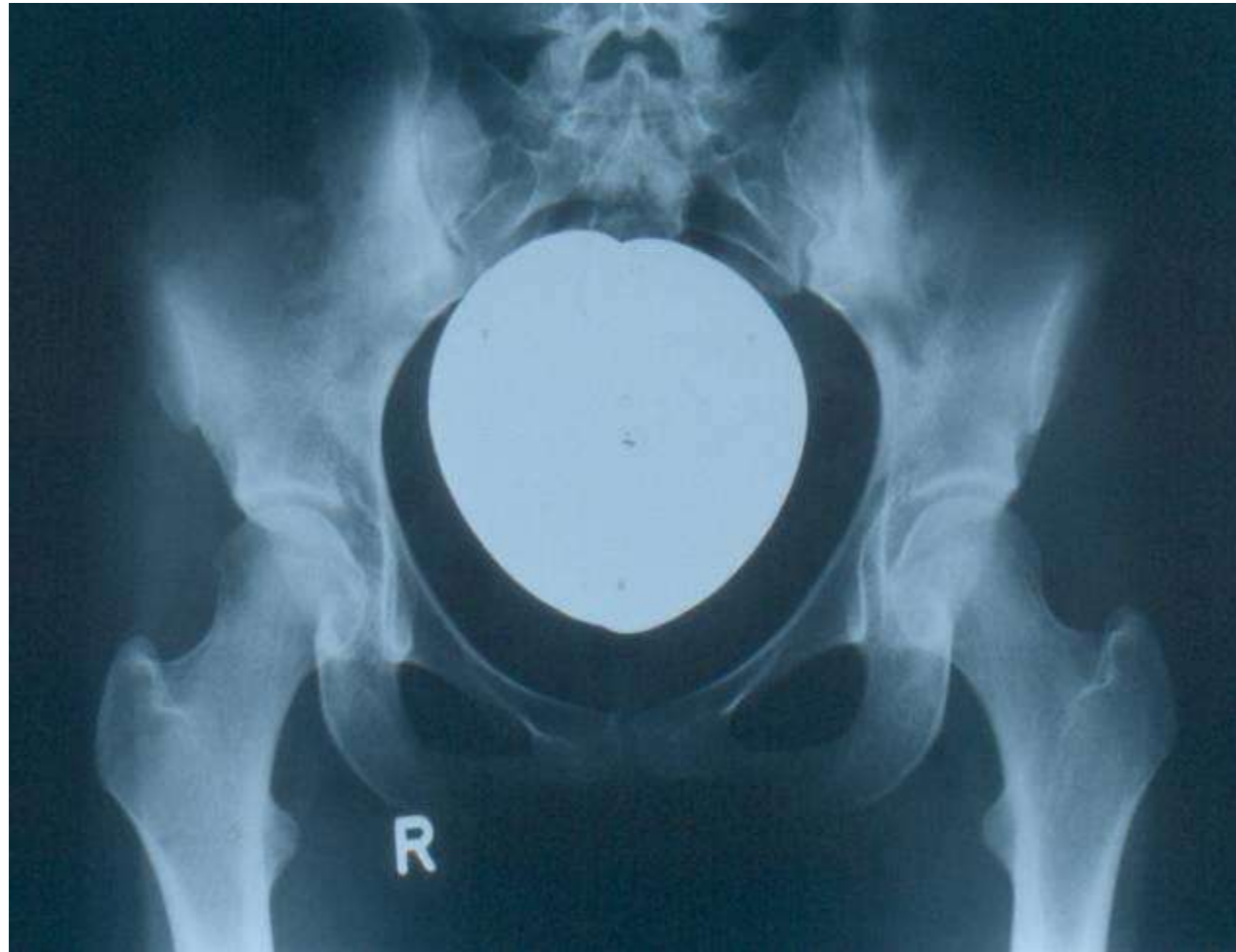


RADIOLOGIST FAMILY PHOTOS

Normál sacroiliacalis ízület: sacroileitis 0. fokozat



Sacroileitis 2. fokozat (jobb), 3. fokozat (bal)



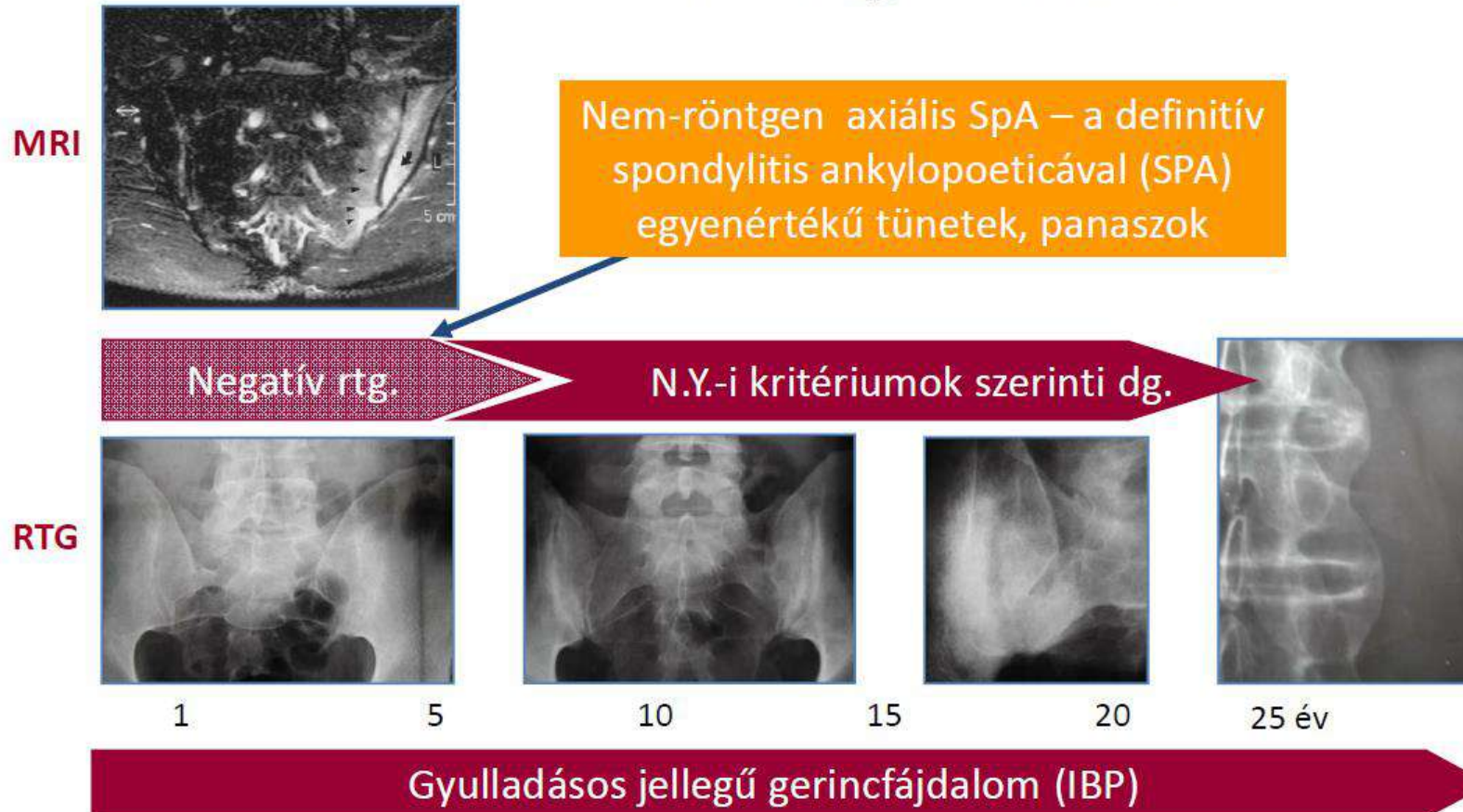
Sacroileitis 4. fokozat (kétoldali)



Mágikus MRI...



A korai diagnózis megállapításában képalkotó vizsgálatok, elsősorban az MRI alkalmazása elengedhetetlen

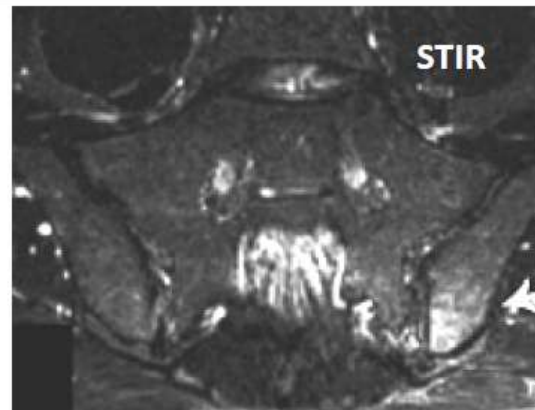
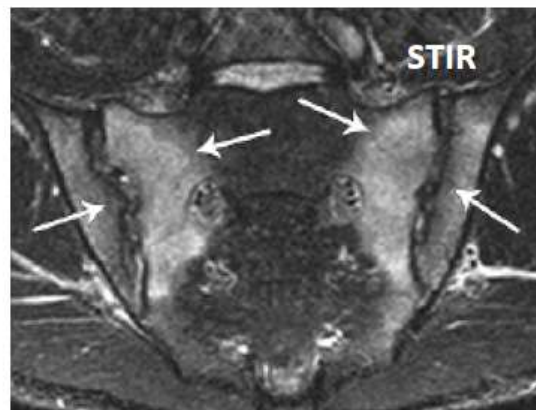


Az axiális spondyloarthritis klasszifikációja szempontjából pozitív MR-felvétel az ASAS/OMERACT konszenzusa alapján

- **Az SI-ízületek aktív gyulladásos (aktív sacroileitist mutató) károsodásai** szükségesek a „sacroileitis az MR felvételen” képző kritérium teljesítéséhez, amint azt az axiális SpA kimutatására szolgáló ASAS klasszifikációs kritériumok tartalmazzák.
- Az **erősen SpA-ra utaló** csontvelődéma (BME) (STIR szekvencia alkalmazásával) vagy osteitis (T1 post-Gd szekvencia esetén) jelenlétének egyértelműnek kell lennie és a jellemző anatómiai lokalizációkban kell elhelyezkednie (**subchondralis vagy periarticularis csontvelő**).
- **Ha az aktív gyulladásra utaló MR-metszeteken egyetlen jel (BME lézió) figyelhető meg, akkor BME lézióknak legalább két egymást követő metszeten is megfigyelhetőnek kell lenniük. Ha egy metszeten egynél több jel (BME lézió) is látható, akkor egy metszet is elégséges.**

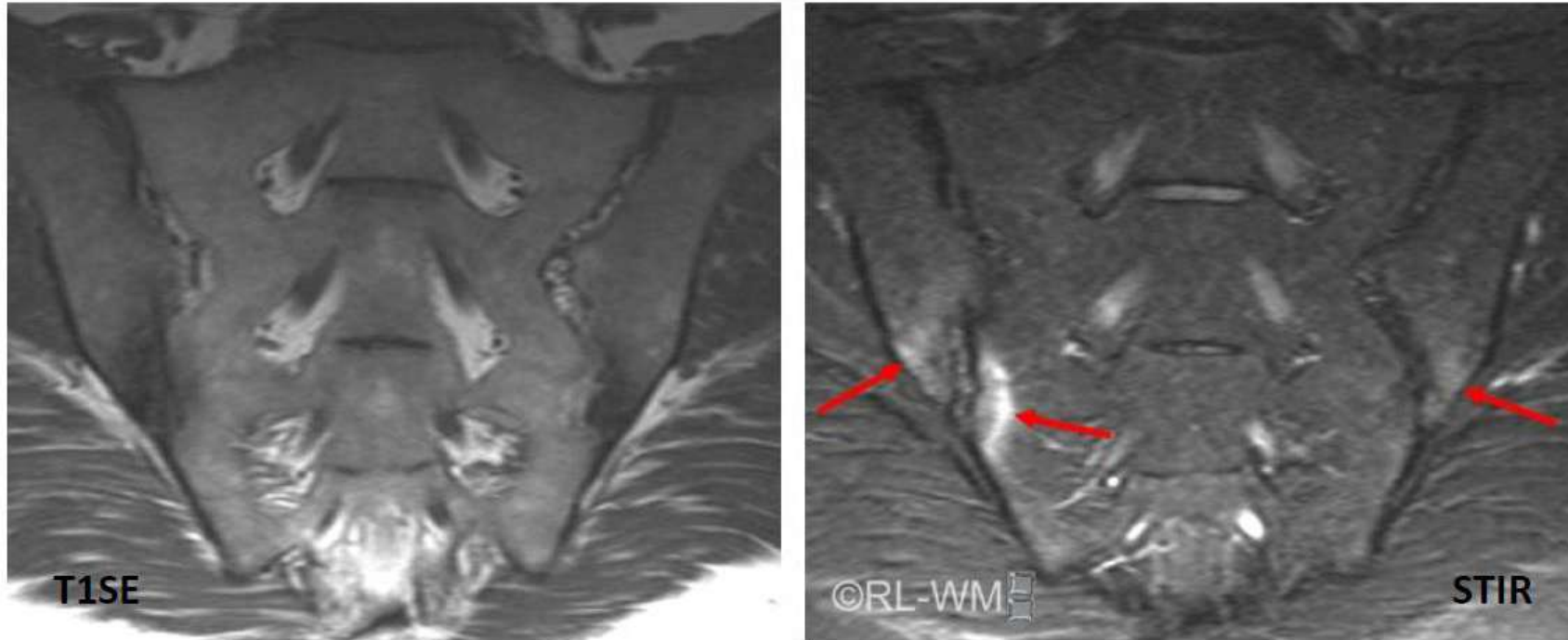
Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2009;68:1520

1 metszet
elégséges



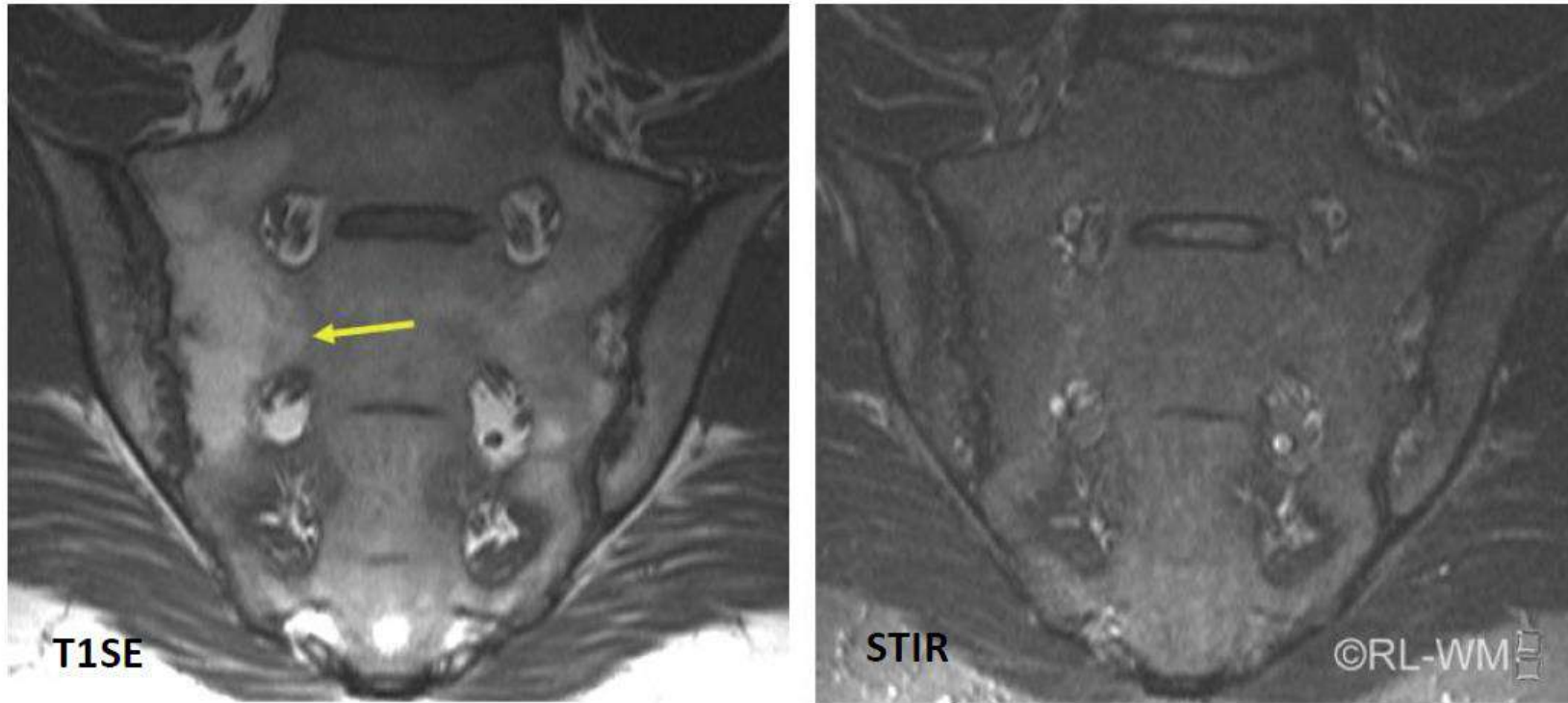
2 metszet
szükséges

SpA okozta rendellenességek az SI- ízületben: csontvelőödéma



A csontvelőödéma (BME) definíciója: az SI-ízület csontvelőjének szignálja megerősödik a STIR felvételeken; a normál csontvelő szignál elsődleges referenciájaként a sacrum azonos craniocaudalis síkban elhelyezkedő középvonalának szignálja használatos

SpA okozta rendellenességek az SI- ízületben: zsíros degeneráció



A zsíros degeneráció definíciója: a T1-súlyozott felvételeken a csontvelőben fokálisan megerősödött jel látható

Az MRI helye az SpA diagnózisának felállításában

A gyanú klinikai megfigyeléseken alapszik
(gyulladásos derékfájás / további klinikai SpA jellemzők /
HLA-B27)



Medenceröntgen
Radiológiai kritériumokat teljesítő („kései stádiumú“) axiális
SpA



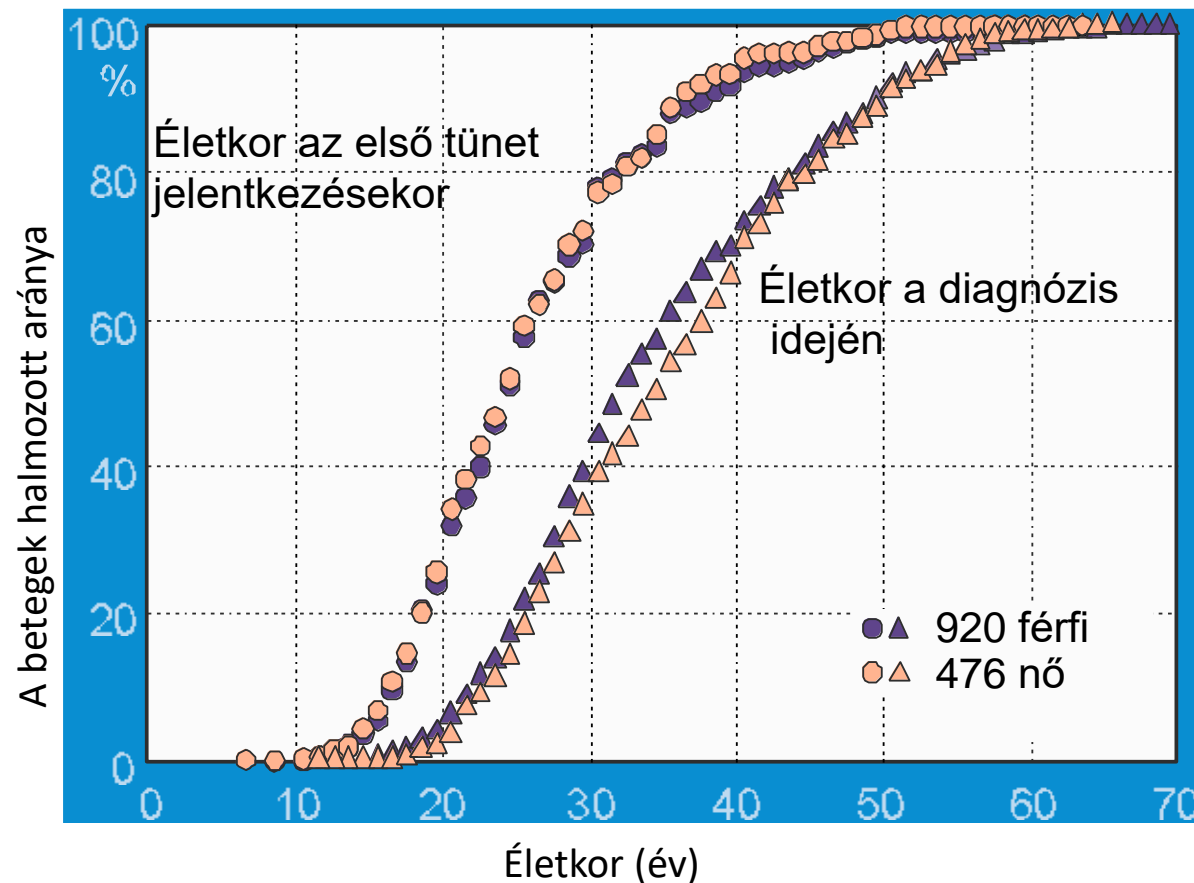
MRI (hagyományos vagy teljestest felvétel)
Non-radiológiai axiális SpA

Összefoglalás

az MRI szerepe a spondyloarthritis felismerésében

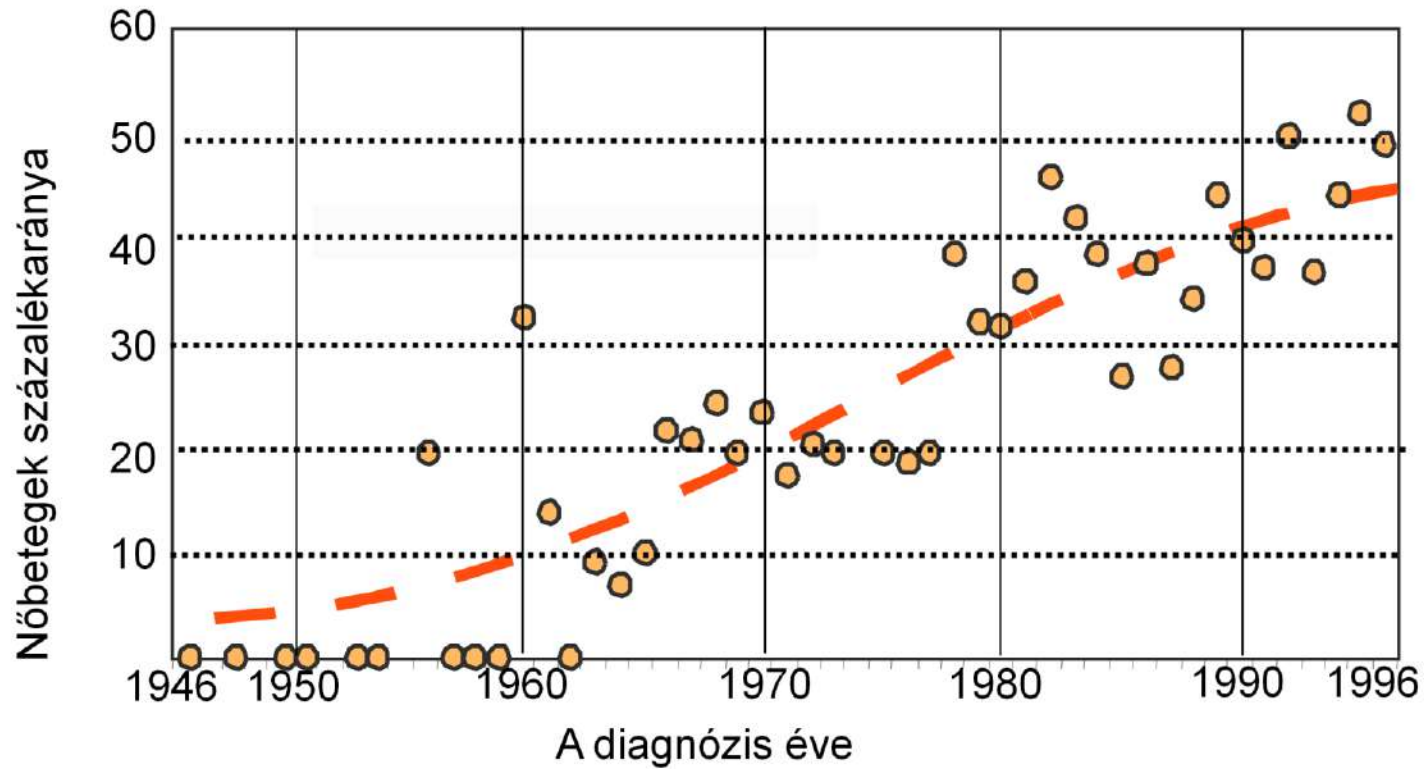
- Az MRI a klinikai megfigyelések alapján gyanított SpA diagnózisának megerősítésére szolgál akkor, ha a medenceröntgen-felvételek nem mutatnak elváltozást vagy nem egyértelműek (pl. a betegség korai, radiológiai stádiumot megelőző szakasza esetén)
- Az SpA felismerésében továbbra is a klinikai vizsgálat marad az első és legfontosabb lépés
- Az elváltozást nem mutató SI-ízületi MRI-felvétel nem zárja ki a non-radiológiai axiális SpA jelenlétét
- Ha klinikai megfigyelések alapján non-radiológiai axiális SpA gyanúja merül fel, ám az SI-ízület MR-vizsgálata negatív, indokolt 6-12 havonta rendszeres felülvizsgálatot végezni

Az SPA-s betegek életkora a tünetek jelentkezése illetve a diagnózis felállítása idején



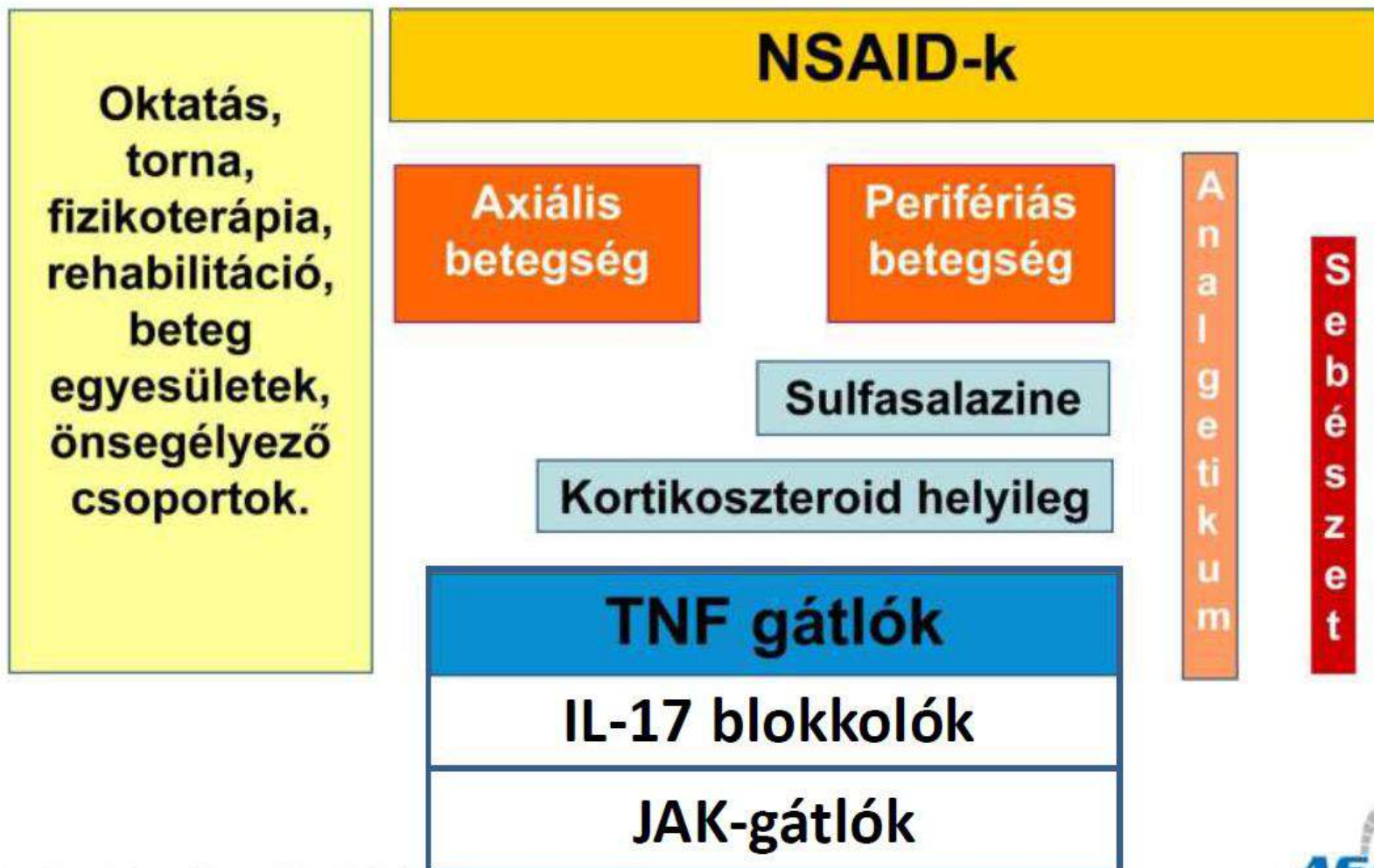
A diagnózis átlagos késése: 5–7 év

A női SPA-s betegek aránya a diagnózis évének függvényében

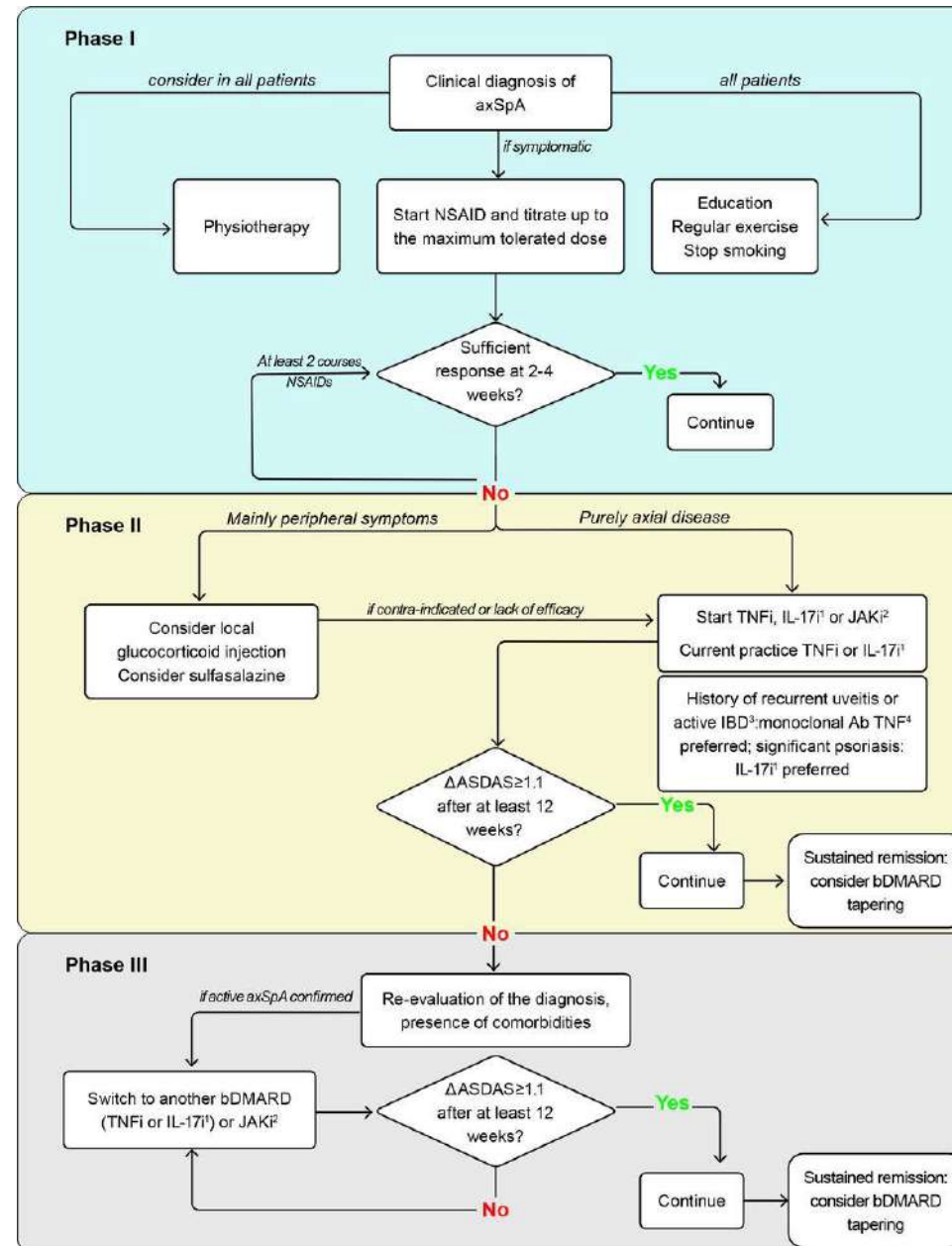


Az elmúlt években a nemi arány közeledett az 1:1-hez.

ASAS/EULAR ajánlásai az SPA kezelésére



Algorithm based on the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis (axSpA)



Sofia Ramiro et al. Ann Rheum Dis 2023;82:19-34



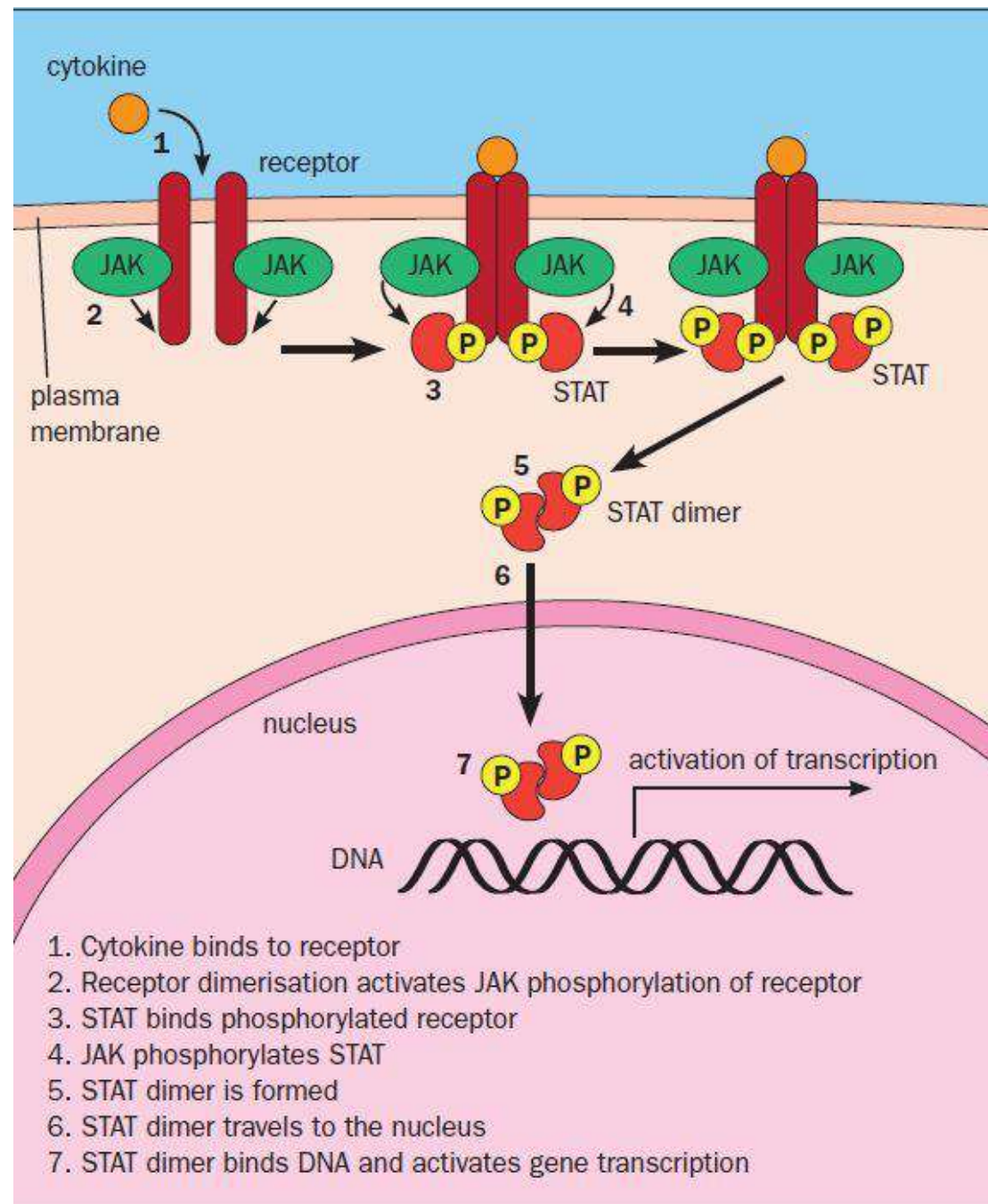
Az AxSpa kezelésére jelenleg engedélyezett szerek

Biologics		EU		United States	
		AS	nr-AxSpA	AS	nr-AxSpA
Anti-TNFs	Etanercept	Approved	Approved	Approved	-
	Infliximab	Approved	-	Approved	-
	Adalimumab	Approved	Approved	Approved	-
	Golimumab	Approved	Approved	Approved	-
	Certolizumab	Approved	Approved	Approved	Approved
Anti-IL-17	Secukinumab	Approved	Approved	Approved	Approved
	Ixekizumab	Approved	Approved	Approved	Approved

Janus-kináz (JAK) – inhibitorok

Jelátviteli folyamatokban játszik szerepet:

- solcitinib
- **tofacitinib**
- **upadacitinib**
- filgotinib



Új terápiás célpont

Célzott TCR gátlás
(TCR ellenes antitest – TCR TRBV9)



PERIFÉRIÁS SPONDYLOARTHRISEK JELLEGZETESSÉGEI

Az ASAS spondyloarthritis (SpA) klasszifikációs kritériumai

Olyan betegnél, akinek CSAK perifériás tünete van

Arthritis vagy enthesitis vagy dactylitis
és

≥1 SpA tünet:

- uveitis,
- psoriasis,
- Crohn betegség/colitis ulcerosa,
- megelőző fertőzés,
- HLA-B27,
- sacroileitis képalkotóval.

VAGY

≥2 másik SpA tünet:

- arthritis,
- enthesitis,
- dactylitis,
- gyulladós derékfájdalom (bármikor),
- családi anamnézisben SpA.

Perifériás arthrititis: mely ízületeket érinti a betegség?

- Gyakran érintettek a tő ízületek (pl. csípő, váll), mely jelentősen befolyásolja a beteg életminőségét
- Bármely (főleg nagy) perifériás ízületet érintheti a betegség

Perifériás arthritis: megjelenés

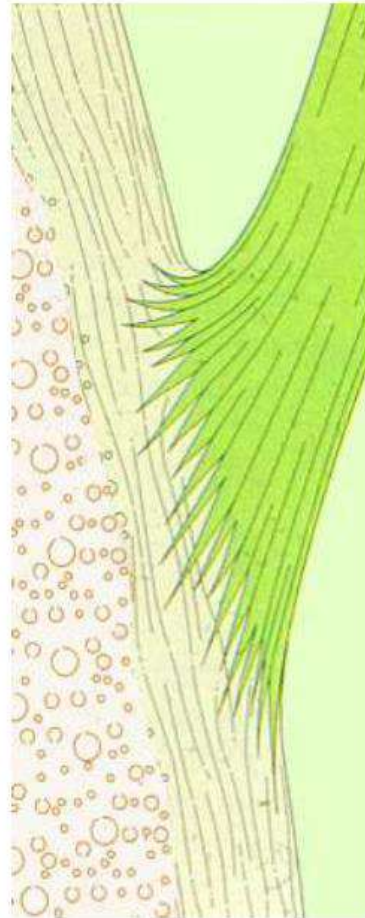
Paraméter	Érzékenység (%)	Specifitás (%)
Synovitis, elsősorban az alsó végtagokon	35	89
Aszimmetrikus synovitis	41	87
Mono-vagy oligoarthritis	14	75

Dactylitis („kolbászujj")

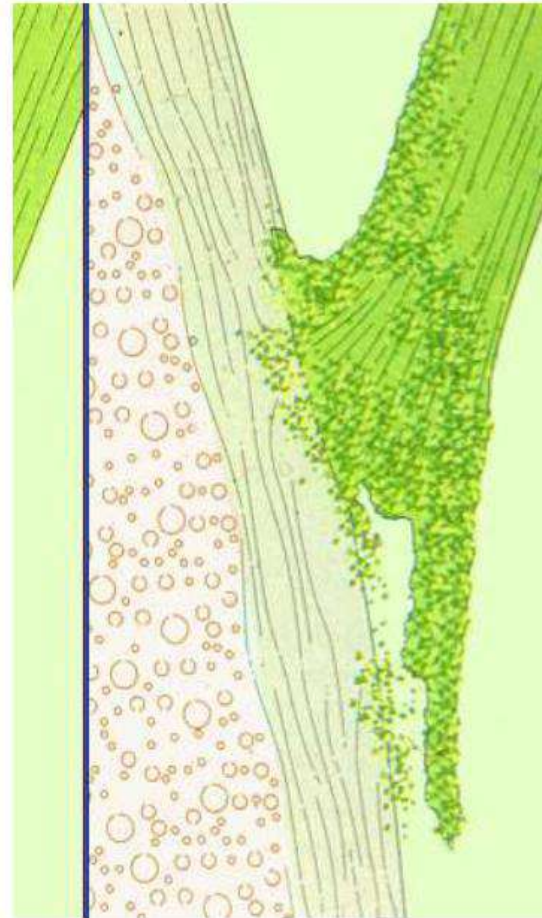


Enthesitis: meghatározás

Az in, szalag csomhoz
tapadása normális



Gyulladás és erózió
enthesitis esetén



Enthesitis: gyakori lokalizációk



A perifériás enthesitist gyakran nem ismerik fel.

- Gyakran **sportolással** vagy megerőltetéssel hozzák összefüggésbe
- Elhelyezkedésüknél fogva a közelében lévő ízület **synovitiseként** értékelik
 - pl. lig. patellae, m. quadriceps ina, m. flexor carpi radialis et ulnaris ina esetén – ennek ellenkezője is előfordulhat
- Bár többnyire súlyos fájdalommal jár, esetenként **aszimptomatikus** is lehet a klinikai vizsgálatkor – *képalkotó vizsgálatok jelentősége!*
 - UH,MRI....etc

Ultrahang az SpA-k diagnosztikájában

- Elsődleges indikáció a perifériás enthesitis azonosítása¹
- Gyakorlott kézben a sacroiliacalis ízület gyulladása is diagnosztizálható²
- Ultrahang vizsgálattal szubklinikus gyulladás és strukturális változás is felfedezhető

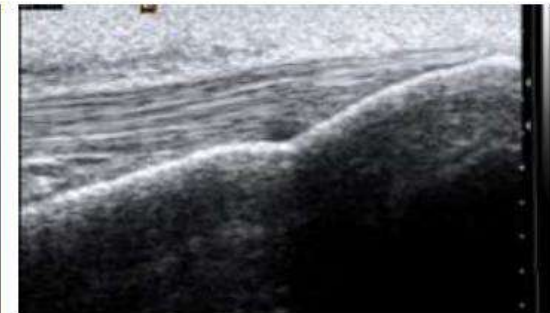
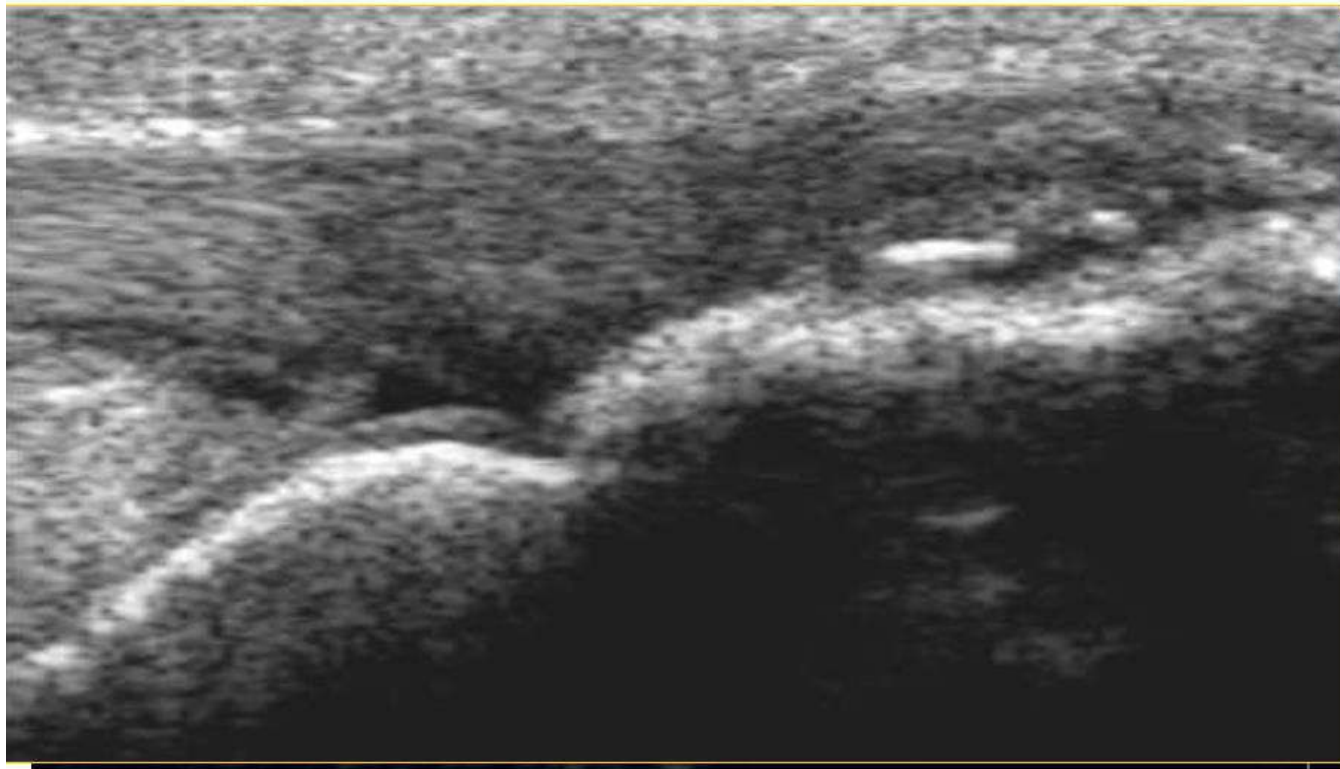
1. de Miguel E,, et al. Ann Rheum Dis. 2011;70:434-39

2. Klauser A et al. Arthritis Rheum 2005; 53: 440-444

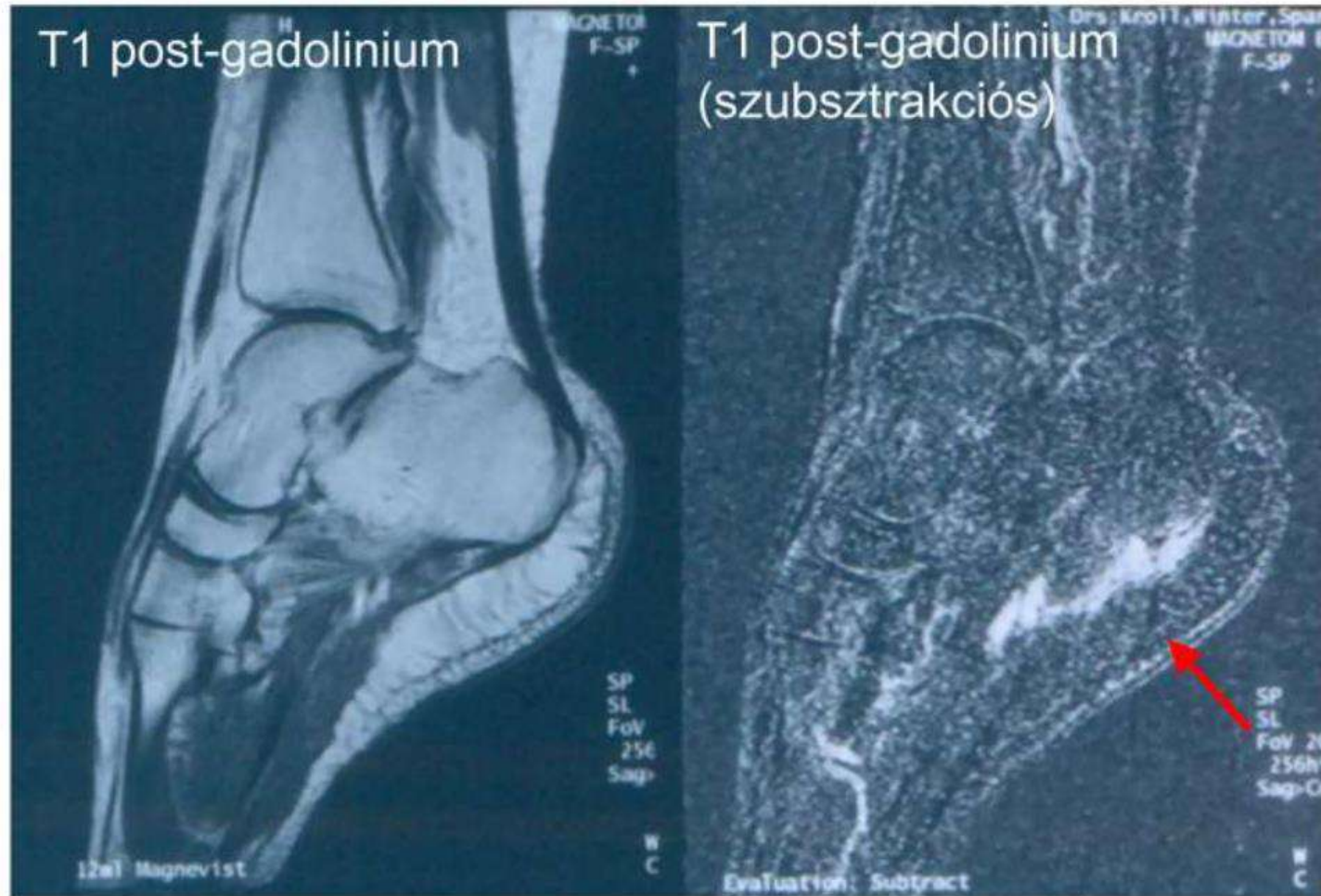
Enthesis vizsgálata, enthesitis UH jelei

Enthesitis meghatározása (OMERACT)

- A normál fibrilláris architektúra eltűnése (echoszegény)
- Megvastagodott, duzzadt enthesis a csontos tapadásnál
- Fokozott echogenitású pontok (kalcifikáció)
- Doppler jel
- Csontos elváltozások, köztük enthesophyták, eróziók vagy rendellenességek



A plantaris fascia enthesitise (MRI)



A perifériás arthritis kezelése

- Lokális kortikoszteroid-injekciók szerepe mono-/oligoarthritis / enthesitis / dactylitis esetén
- A hagyományos DMARD-k/TNF-gátlók alkalmazása azonos az RA-ban használttal
- Először: szulfaszalazin vagy methotrexát
- Másodszor: TNF-gátlók, IL-17 gátlók

Spondyloarthritissel összefüggő enthesitis kezelése

- Kevés vizsgálati adat áll rendelkezésre
- NSAID-k ajánlottak
- Hagyományos DMARD-k nem, vagy alig hatásosak
- Lokális steroid injekció adható
- TNF-gátlók szerepe refrakter betegség esetén

Reaktív arthritis definíciója

Steril ízületi gyulladás, melyet távoli infekció triggerel és nincs kitenyészthető mikroba az ízületben

Hiányosság:

- Nyugvó formájú mikroba
- Bakteriális komponensek nyomai

Reaktív arthritis kialakulásának feltételei

- Genetikailag fogékony egyén
 - HLA-B27
- Fertőző betegség
 - Gastrointestinalis, urogenitalis és légúti nyálkahártya
- Immunológiai reakció

HLA-B27 asszociált és nem asszociált formák

	HLA-B27 asszociált	Nem HLA-B27 asszociált
Megoszlás	60-90%	10-40%
Trigger	Chlamydia, Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia	Számos más microba
Kimutatható microbialis struktúra az ízületben	Igen	Nagyon ritkán
Oligo- vagy polyarthrit	Rendszerint oligoarthrit, leggyabban a térdben	Gyakoribb a polyarthrit, mint a B27 asszociáltaknál
Krónikussá válási tendencia	Igen	Kevésbé
Progresszió SPA-ba	Lehetséges	Nem
Spondylarthropathia csoport	Igen	Nem
Pathogenezis	Experimentális antigén-indukált arthritis + HLA-B27 asszociált mechanizmus	Experimentális antigén-indukált arthritis

Reaktív arthritist triggerelő baktérium törzsek jellemzői (HLA-B27 asszociált)

- Gram negatív
- LPS tartalmú külső membrán
- Obligát vagy fakultatív intracelluláris
- Aerob
- Invazív (gastrointestinalis vagy urogenitalis nyh.)

Reaktív arthritist triggerelő baktériumokhoz társuló tünetcsoportok (HLA-B27 asszociált)

- Enterális fertőzés (1-15%)
 - *Yersinia enterocolitica*, pseudotuberculosis
 - *Salmonella*: különböző fajok
 - *Shigella flexneri*, *dysenteriae*, *sonnei*
 - *Campylobacter jejuni*, *coli*
- Urethritis (70-90%)
 - *Chlamydia trachomatis*
 - *Mycoplasma genitalium* (?)
 - *Ureaplasma urealyticum* (?)
- Felső légútia (10%)
 - *Chlamydia pneumoniae*
 - Beta-hemolizáló *Streptococcus* (?)

Diagnózis

- Primer infekció igazolása (*C. trachomatis*):
 - Nukleinsav amplifikáció: vizelet vagy urethralis törlés mintából
 - Szerológiai vizsgálat: Korábbi vagy jelenlegi fertőzés közötti differenciálás?
- HLA-B27:
 - Pozitív teszt alátámasztja a diagnózist
- Akut-fázis reaktánsok
 - Westergren és CRP változatos mértékben emelkedett
 - Chlamydia infekciókban általában alacsonyabb értékek, mint nem-chlamydia formákban
- Synovialis folyadék analízis
 - 10 000-50 000 fehérvérsejt látóterenként, dominálónan neutrophilok
 - Számos egyéb gyulladásos arthritiszben
 - Gram festésre és tenyésztésre javasolt küldeni (differenciáldiagnózis!)
 - PCR rendszerint nem szükséges
- Képképző vizsgálatok:
 - Röntgen: lágyrészduzzanat és irregularitás a csontfelszínen enthesitisnél
 - Ultrahang: inszertkezeti változások
 - MRI: arthritis, enthesitis és sacroileitis

Terápia - primer infekció kezelése

- Gastrointestinalis:
 - Meta-analízisek alapján antibiotikus kezelés nem befolyásolja a kimenetelt
- C. trachomatis:
 - Antibiotikus kezelés hatásos lehet, de annak hossza vitatott

Terápia - akut szak kezelése

- Nem-szteroid gyulladáscsökkentők:
 - Fájdalom, duzzanat, nyomásérzékenység csökkentése
 - Legalább 2 hetes kezelés a hatás megítélésére
- Lokális kortikoszteroid
 - Mono-vagy oligoarthritis
 - Enthesitis
- Szisztémás szteroid
 - Polyarthritis, mely nem reagál NSAID-re

Terápia - krónikus kórkép

- csDMARD:
 - Sulfasalazine: gastrointestinalis formában mindenképpen
 - Methotrexate: nincs klinikai tapasztalat
- bDMARD:
 - 3 hónap sikertelen kezelés csDMARD-vel

Arthritis psoriatica

.....avagy miből lesz a cserebogár ?

Arthritis psoriatica

- A psoriasisos betegeknél (PsO) 5-42% átlagosan 30%-ban alakul ki synovitisszel és/vagy enthesitissel járó arthritis psoriatica(PsA)
- A PsO átlagosan 7 évvel előzi meg a PsA-t, ami egy diagnosztikai, terápiás és egyszerűen megelőzési időablak lehetőségét veti fel

PsO-PsA hajlamosító tényezői

Genetikai tényezők

- Családi prediszpozíció
 - 40x kockázat
- MHC-I. osztályú allélek (PsO+PsA)
 - HLAC0602 és HLAA0201 gének
 - HLAC06
- PsO rizikófaktor
 - HLAB08,B27,B38,B39
- PsA rizikófaktor
 - IL23R, TNFAI_p3 gének
- PsA-val összefügg

FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R: Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17: 115.

Bowes J, Budu-Aggrey A, Huffmeier U, Uebe S, Steel K, Hebert HL, et al: Dense genotyping of immune-related susceptibility loci reveals new insights into the genetics of psoriatic arthritis. *Nat Commun.* 2015; 6: 6046.

PsO-PsA hajlamosító tényezők

Környezeti faktorok

- Fertőző ágensek szerepe (Streptococcusok?)
- Enterális microbiom jelentősége, bél mucosa károsodás!
- Th17 aktiválódás IL17, IL23 termelés fokozódása
- IL23/IL17 tengely működésének megváltozása következményes synovio-enthesealis gyulladás
- Fizikai trauma
- Emocionális stressz
- Dohányzás ??
- Alkohol fogyasztás ??
- Gyógyszerek: retinoidok, aszpirin, NSAID szedése

PsO-PsA hajlamosító tényezők

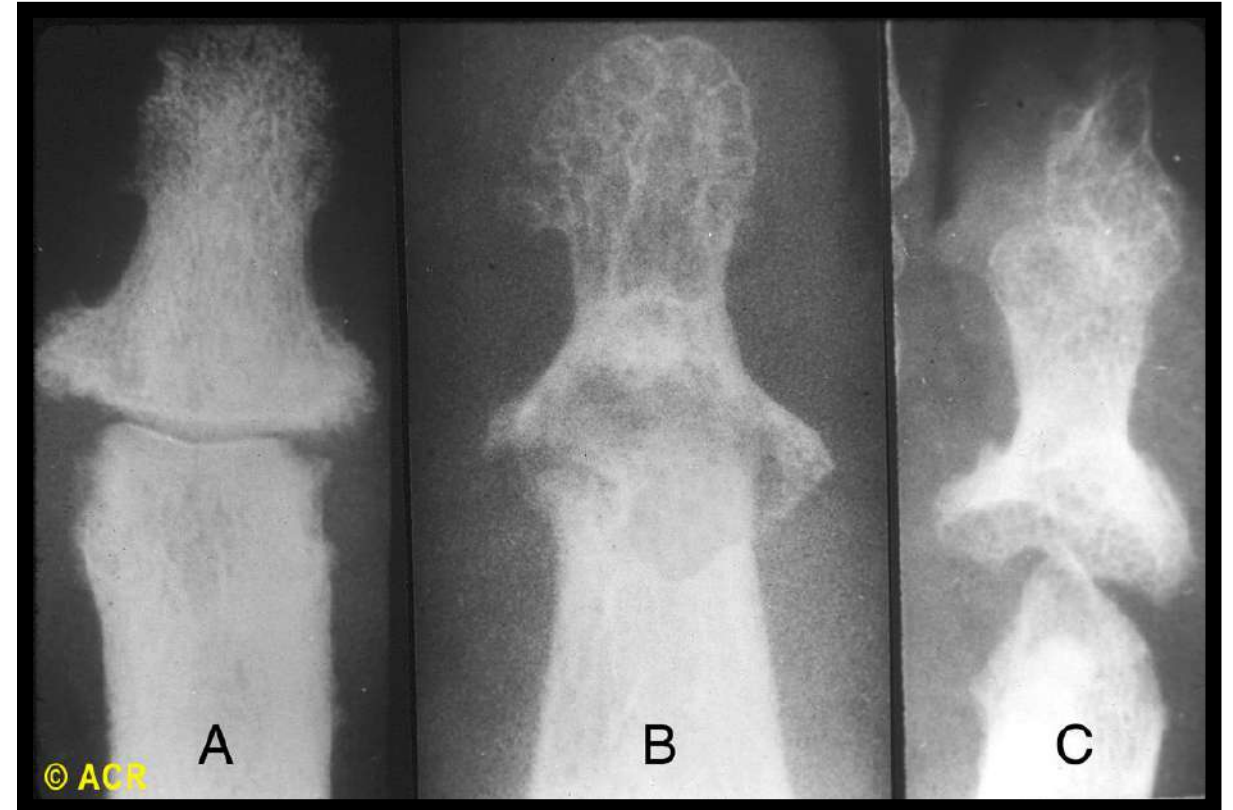
Immunpatogenezis

- A természetes és a szerzett immunitás együttes szerepe
- MHC I. asszociáció CD8+ T sejtek és oligoclonalis CD8+ T sejt expanszió
- IL17A és IL17F effektor cytokinek szerepe a gyulladásban
- TNF-alpha és IL-23
- Immunreguláció zavara: Treg sejtek szupresszorkapacitásának sérülése

PsO-PsA hajlamosító tényezők

Csontátépülés

- PsA-ban gyulladásos csontresorptió és patológiás csontképződés
- Osteoblast/osteoclast működés zavar
- TNF-alpha és IL17A hatás
- Osteoclast prekursor sejtek számának növekedése (biomarker?)



PsO-PsA hajlamosító tényezők

Klinikai tünetek

PsA rizikót fokozó tényezők

- Inverz psoriasis
- Hajas fejbőr érintettség
- Köröm érintettség
(PsA:41-93%, PsO:15-50%)
- Nagyobb BSA és súlyosabb PsO
5.4X rizikó

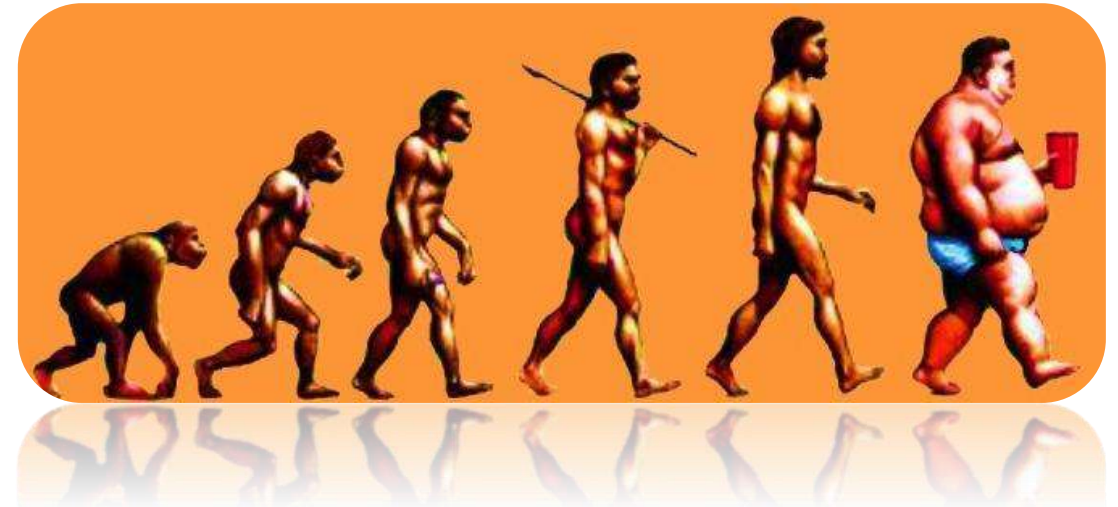
Psoriasis klinikai formái



PsO-PsA hajlamosító tényezők

Társbetegségek

- Elhízás
- Hyperlipidaemia
- Uveitis
- Depresszió
- Pajzsmirigybetegségek
- hyperuricaemia

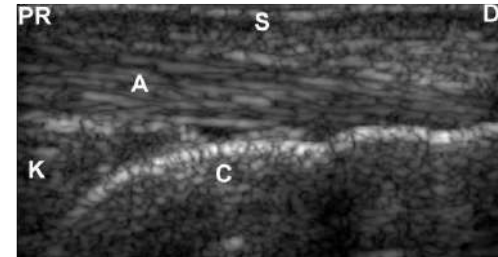


PsO-PsA hajlamosító tényezők

Képkotó eltérések

- PsO-s betegekben érzékeny képkotókkal olyan szubklinikus elváltozások észlelhetők, melyek már a PsA irányú átalakulás felé mutatnak

- synovio - enthesialis gyulladás
- korai erosiók
- UH
- MRI
- hrCT



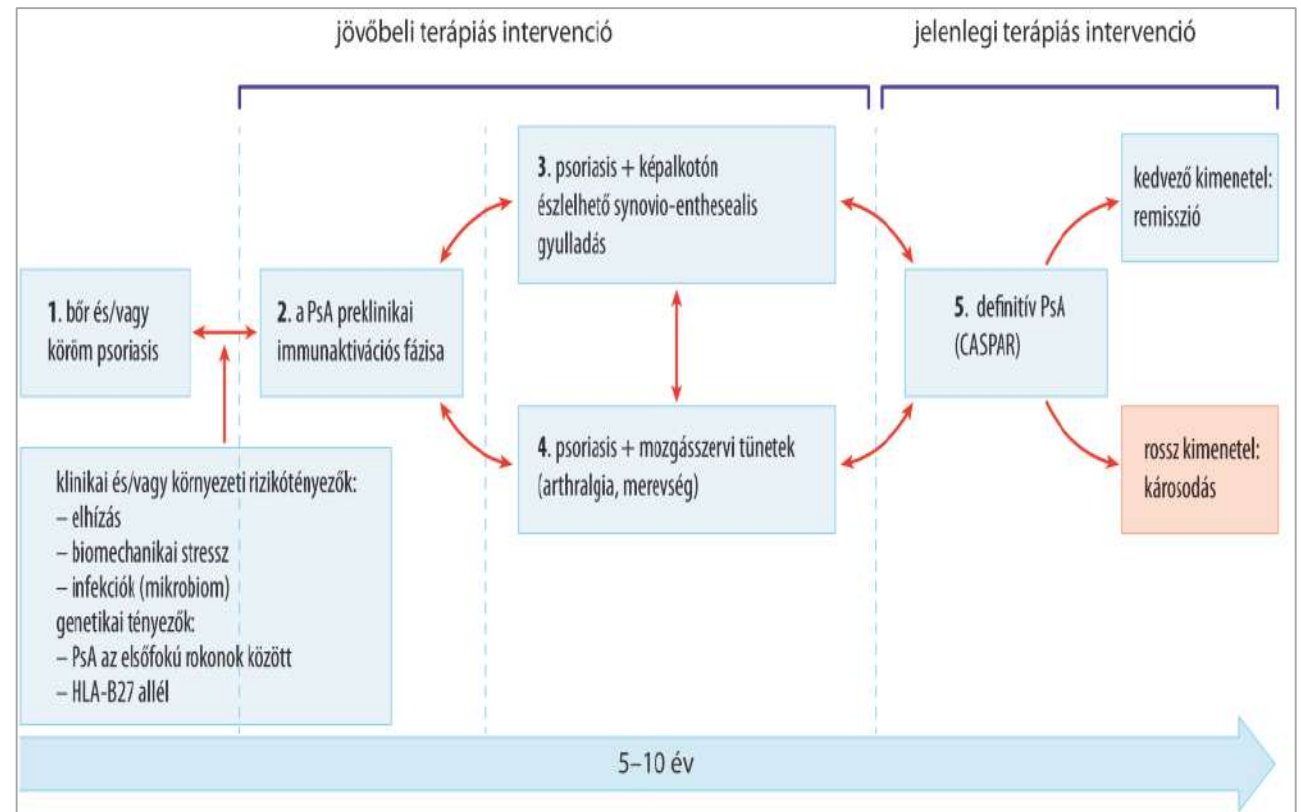
PsO-PsA hajlamosító tényezők

Laboratóriumi biomarkerek

- Nincs specifikus autoantitest
- CRP nem függ össze a betegségaktivitással
- CXCL10/IP10 chemokin
- galectin-3 kötő fehérje
- periostin

Preklinikai eltérések PsA-ban az átalakulás szakaszai

- **1. PsO-beteg, akiben a PsA rizikója fokozott („at-risk”).** Idetartozik minden PsO-s páciens, aki legalább egy, a synovio-enthesealis gyulladás kialakulására hajlamosító rizikófaktorról rendelkezik
- **2. Preklinikai PsA.** Ezt a szakaszt kóros immunaktiváció jellemzi, melyet a proinflammatorikus sejtek és mediátorok fokozott termelődése kísér a mucosalis, bőr és szisztémás kompartmentekben. Ebben a szakaszban még semmilyen mozgásszervi tünet és/vagy képzőképző eltérés nincs
- **3. Szubklinikus PsA.** Ebben a szakaszban a PsO mellett már a synovio-enthesealis gyulladás jelei is detektálhatóak érzékeny képzőképzőkkel, de klinikai tünetek nincsenek. Ezek a betegek azonban nem merítik ki a PsA CASPAR klasszifikációs kritériumait
- **4. Prodromális PsA:** Ide olyan PsO betegek tartoznak, akiknek már nem. specifikus mozgásszervi tünetei (pl. arthralgia, fáradtság) is jelentkeznek, de a CASPAR kritériumokat még nem merítik ki.
- **5. Korai PsA:** A PsO-s betegek az elmúlt 12 hónapban teljesítették a **CASPAR kritériumrendszert**



FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, et al: Psoriatic arthritis. Nature reviews Disease primers. 2021; 7: 59.

Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C: Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. Nat Rev Rheumatol. 2019; 15: 153-166

CASPAR kritériumok (CLASSification Criteria for Psoriatic Arthritis)

Az AP CASPAR* kritériumok teljesüléséhez a betegnek gyulladós ízületi betegségének (perifériás, gerinc vagy enthesitis) és legalább 3 pontjának kell lennie az alábbiakból:

Kritérium	Pont
1. Psoriasisra utaló bizonyíték (csak egy érték választható!) Psoriasis aktuálisan (reumatológus/dermatológus) vagy Anamnesztikus psoriasis (betegtől vagy bármely képzett eü. szakembertől) vagy Psoriasis a családi anamnézisben (első vagy másodfokú rokon, a beteg beszámolója alapján)	2 1 1
2. Psoriaticus körömelváltozás Pöttyözöttség, onycholysis, hyperkeratosis (az aktuális klinikai vizsgálat során)	1
3. Negatív reuma faktor teszt (ELISA/nefelometria, helyi labor normálértékei alapján)	1
4. Dactylitis (csak egy érték választható!) Az egész ujj aktuális duzzanata (reumatológus) vagy Anamnesztikus dactylitis (reumatológus)	1 1
5. Juxta-articularis új csontképződés radiológiai jelei A kéz-láb röntgenen rosszul elhatárolt csontosodás (osteophyta kivételével)	1

PsA klinikai alcsoportjai

- Polyarthrititis (szimmetrikus és aszimmetrikus) (15-61%)
- Aszimmetrikus oligo- és monarthrititis (11-70%)
- Dominálónan DIP arthrititis (5-16 %)
- Axiális forma (5%)
- Arthrititis mutilans (5%)

Polyarthrititis

- Szimmetrikus és aszimmetrikus egyaránt lehet
- A szimmetrikus forma a rheumatoid arthritist utánozhatja
- Szimmetricitás rosszabb prognózis



Aszimmetrikus oligoarthritis

- Mono-és oligoarticularis formára osztható
- Érintett ízületek: DIP, PIP, MCP, MTP, térdek, bokák, csípők
- „Dactylitis („kolbászujj”) köröm pontozottsággal társulva jelenhet meg



DIP arthritis

- Aszimmetrikus vagy szimmetrikus
- A DIP arthritis gyakran társul ujj és köröm elváltozásokkal
- Distalis erosiók jelenléte
- Súlyos funkciócsökkenés



Axiális érintettség

- PsA 5%-ban
- axialis és perifériás érintettség együttes előfordulása 20-40%
- A betegek tünetmentesek is lehetnek
- HLA-B27 asszociáció
- Cervicalis forma két típusa
- A sacroileitis és a spondylitis aszimmetrikus
- Spondylitis lehet sacroileitis nélkül is
- A syndesmophyták nagyok és nem marginálisak

Korai, körülírt sacroileitis
(csontvelő oedema)

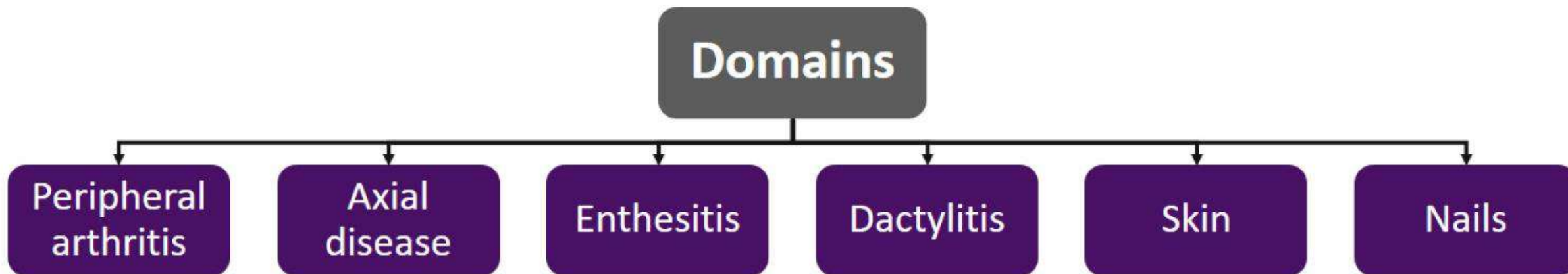


Arthritis mutilans

- A kéz DIP és PIP ízületeit érinti
- A destructív arthritis végállapota
- Hosszan fennálló betegség
- Női dominancia
- SI ízületi érintettség gyakori
- Jelentős funkcionális károsodáshoz vezet

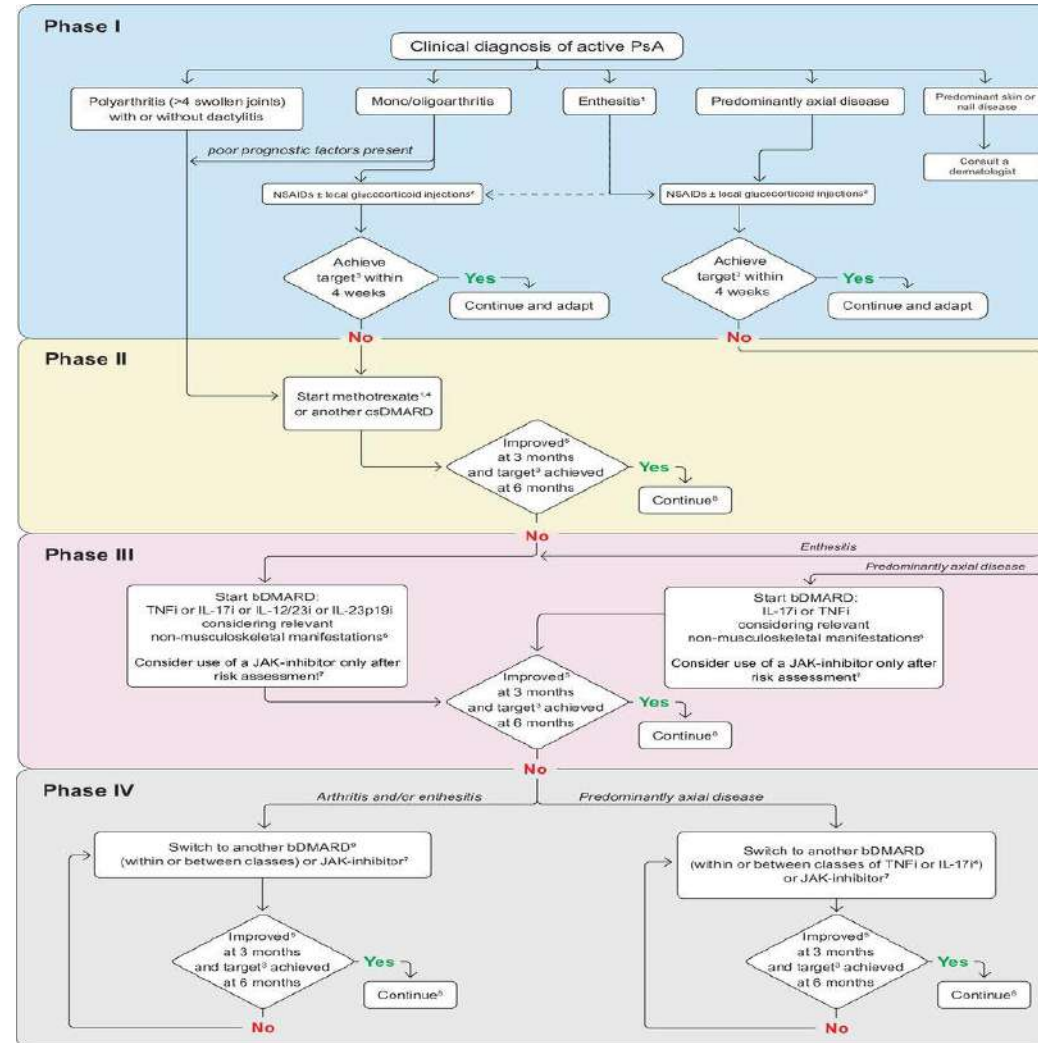


A PsA domén alapú kezelése



- Az összes domén hozzájárul a betegség okozta teherhez
- A választott terápia a lehető legtöbb domént fedjen le
- Figyelembe veendő a megelőző terápia, a komorbiditások és a beteg preferenciák
- Rendszeres kontroll, szükség esetén időben alkalmazott terápia váltás

2023 EULAR recommendations algorithm for the management of PsA



bDMARD, biological disease-modifying antirheumatic drug; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; IBD, inflammatory bowel disease; IL, interleukin; JAK, Janus kinase inhibitor; JAKi, Janus kinase inhibitor; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs; TNF, tumour necrosis factor; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor.

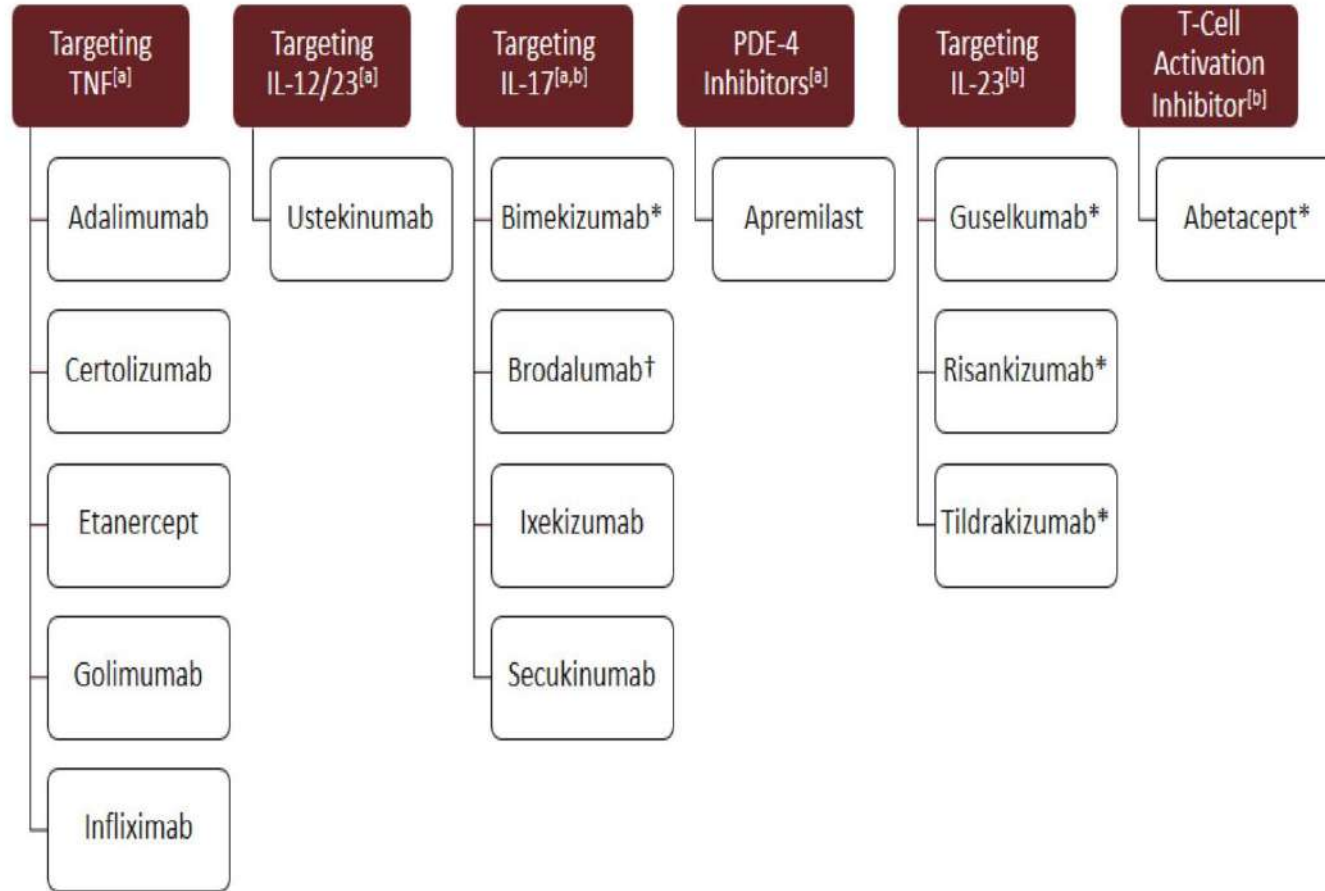
Laure Gossec et al. Ann Rheum Dis 2024;83:706-719

©2024 by BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism



1. Some studies suggest that enthesitis may respond to methotrexate, but the level of evidence is low.
 2. No glucocorticoids for axial disease.
 3. The target is remission or low disease activity (especially with long standing disease) in accordance with the treat-to-target recommendations.
 4. Preferred in the presence of relevant skin involvement, however in case of concomitant inflammatory bowel disease or uveitis, a TNF monoclonal antibody or (for IBD) IL-23i or IL-23p19i or JAKi is recommended.
 5. Improvement means at least 50% reduction in disease activity.
 6. Active/intermittent: TNFi or IL-17i or IL-12/23i or IL-23p19i. Stable: IL-17i or IL-12/23i or IL-23p19i. Uveitis: anti-TNF monoclonal antibody; IBD: anti-TNF monoclonal antibody or IL-12/23i or IL-23p19i or JAKi. Consider using PDE-4i in mild disease if bDMARD and JAKi is insufficient.
 7. For JAK-inhibitors, caution is needed for patients aged 65 years or above, current or past long-time smokers, with a history of atherosclerotic cardiovascular disease or other cardiovascular risk factors or with other malignancy risk factors, with known risk factors for venous thromboembolism. Consider tapering in sustained remission.
 8. Including abatacept.
 9.

EMA által engedélyezett célzott terápiás szerek PsA-ban



JAK-gátlók

upadacitinib

tofacitinib

Az EULAR szempontjai a psoriasis arthritis psoriaticába történő átmenetének klinikai és képalkotó elemzésére

Vezérlőelvek

- A. A PsO-s betegekben különböző időpontokban PsA alakulhat ki
- **B. Fontos a bőrgyógyász és a reumatológus szoros együttműködése, hogy optimalizálni lehessen a PsA prevencióját és korai diagnózist**
- **C. PsO-s betegekben a PsA kialakulására hajlamosító tényezők azonosítása befolyásolhatja a PsO terápiás stratégiáját**
- D. A reumatológusnak kulcsszerepe van a PsA felismerésében és kezelésében
- **E. A PsO bizonyos kezelési formái csökkenthetik a PsA kialakulásának esélyét**
- IL-23,IL12/23 gátlás!

Az EULAR szempontjai a psoriasis arthritis psoriaticába történő átmenetének klinikai és képalkotó elemzésére

Specifikus szempontok

- 1. PsO-ban az arthralgia a PsA kialakulásának rizikótényezőjeként értékelendő, differenciáldiagnosztikai szempontból elkülönítve az osteoarthritisről vagy fibromyalgiától
- 2. PsO-s betegben az ízületi és enthesialis fájdalomra és funkcionális korlátozottságra rendszeresen rá kell kérdezni, és amennyiben valamelyik jelen van, a beteget reumatológushoz javasolt irányítani
- 3. PsO-ban a képalkotó vizsgálatok, beleértve az ultrahangot és MRI-t, segíthetnek a PsA szempontjából rizikós betegek azonosításában; különösen a synovio-enthesialis komplex eltéréseire vonatkozóan
- 4. **A mozgásszervi tünetek hiányában képalkotóval észlelt eltéréseket óvatosan kell értékelni, nehogy a beteget túlkezeljük**
- 5. PsO-s betegekben a mozgásszervi tünetek és a képalkotóval észlelt eltérések együttesen, a PsA definitív diagnózisának hiányában is, beválasztási kritériumként értékelendők a PsO → PsA tranzíció megelőzésére irányuló klinikai vizsgálatba.
- 6. Az ismert PsO-s és klinikailag egyértelmű synovitisszel rendelkező betegeket, más betegségek kizárását követően, PsA-snak kell tekinteni
- 7. A szisztémás kezelést indokló PsO-ban a PsA irányú átmenet rizikóját figyelembe kell venni a PsO terápia megválasztásakor
- 8. Az elhízással, körömérintettséggel járó PsO-t és/vagy az extendált PsO-t hosszabb távon fokozott rizikónak kell tekinteni a PsA kialakulása szempontjából
- 9. A PsO-s betegeket fel kell világosítani a PsA-ba történő átmenet rizikójáról, és meg kell őket kérni, hogy jelentsék az erre utaló tüneteket a PsA korai diagnózisa érdekében
- 10. **PsO-s betegekben a PsA rizikótényezőit rendszeresen fel kell mérni.**

