

# Zapalenie przyczepów ścięgnistych: zmiany o podłożu autozapalnym łączące zajęcie płytek paznokciowych i stawów w przebiegu łuszczycy

D McGonagle

NIHR, Leeds Biomedical Research Unit, Leeds Institute of Molecular Medicine (LIMM), Wellcome Trust Brenner Building, St James' University Hospital, Leeds, LS9 7TF

Adres do korespondencji: D McGonagle.  
e-mail: d.g.mcgonagle@leeds.ac.uk

JEADV 2009;23(Suppl. 1): 9-13

Dermatologia po Dyplomie 2010;1(4):8-16

## STRESZCZENIE

Tradycyjny model łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów opiera się na zjawisku autoimmunizacji. Odpowiedź skierowana jest tu przeciwko autoantygenom występującym powszechnie w obrębie skóry i stawów, co prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego wywołanego przez autoreaktywne limfocyty T. Aktualne badania obrazowe, histologiczne i genetyczne zmieniły to podejście, zwłaszcza w odniesieniu do zajęcia płytek paznokciowych i stawów. Umożliwiły także szersze spojrzenie na patogenezę łuszczycowego zapalenia stawów i współistniejące zmiany w obrębie płytek paznokciowych. We wczesnych stadiach łuszczycowego zapalenia stawów we wszystkich postaciach choroby często spotykane jest klinicznie nierozpoznane zapalenie przyczepów ścięgnistych. Zapalenie przyczepów ścięgnistych jest związane przede wszystkim z zapaleniem przylegających kości lub maziówki. Nawet w zdrowych stawach, w miejscach przyczepu mięśni dochodzi do mikrourazów i zmian zapalnych, co silnie przemawia za tym, że cechy tkanki lub też to, co było opisywane jako czynniki autozapalne, mogą odpowiadać za ekspresję choroby. Występujące w przebiegu łuszczycy stawowej zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych związane jest z rozsianym stanem zapalnym korzenia paznokcia oraz przylegających kości. W rzeczywistości płytka paznokciowa jest blisko sprzężona z przyczepem ścięgnistym, ponieważ włókna ze ścięgna wyprostnego stawu międzypaliczkowego dalszego splatają się z kością okrywającą korzeń paznokcia. Ponadto część włókien więzadła pobocznego przyczepów ścięgnistych łączy się z bocznymi granicami płytki paznokciowej. Innym elementem zakotwiczącym jest bezpośrednie połączenie płytki paznokciowej, przez włókna, ze znajdującą się pod nią okostną, która sama jest przymocowana do ścięgna wyprostnego. Częste urazy i procesy naprawcze zachodzące w zdrowym stawie, w miejscu prawidłowego przyczepu ścięgnistego, są proponowanym nowym modelem patogenezы łuszczycowego zapalenia stawów. Jego elementem jest koncepcja stanu zapalnego wywołanego procesami autozapalnymi, gdzie tkankowo-swoiste czynniki, w tym mikrourazy, prowadzą do aktywacji wrodzonej, miejscowej odpowiedzi immunologicznej i trwałego zapalenia, jako alternatywy dla pierwotnej immunopatologii, za którą odpowiadają nieprawidłowości związane z limfocytami T i B. W przeciwieństwie do tradycyjnych chorób autoimmunologicznych, w przebiegu których może dojść do zajęcia całkowicie zdrowych narządów, w łuszczycy procesy autoimmunizacyjne dotyczą tkanek z wrodzonymi zaburzeniami regulacyjnymi. Te tkankowo-swoiste czynniki związane z przyczepami ścięgnistymi mogą stanowić czynnik przyczynowy fenotypowej ekspresji choroby, uważanej dotąd za autoimmunologiczną. Patogeneza łuszczycowego zapalenia stawów, choroby paznokci i, w mniejszym stopniu, łuszczycy, wydaje się bardziej związana z procesami autozapalnymi (zależnymi od odporności wrodzonej) niż podłożem autoimmunologicznym. Podsumowując, te wyniki są niezmiernie istotne dla lepszego poznania i zrozumienia łuszczycowego zapalenia stawów, zajęcia płytek paznokciowych i łuszczycy, jak również określe-

nia immunopatologicznych podstaw choroby i dalszych badań mających na celu wyjaśnienie roli przyczepów ścięgniastych w rozwoju choroby.

#### SŁOWA KLUCZOWE

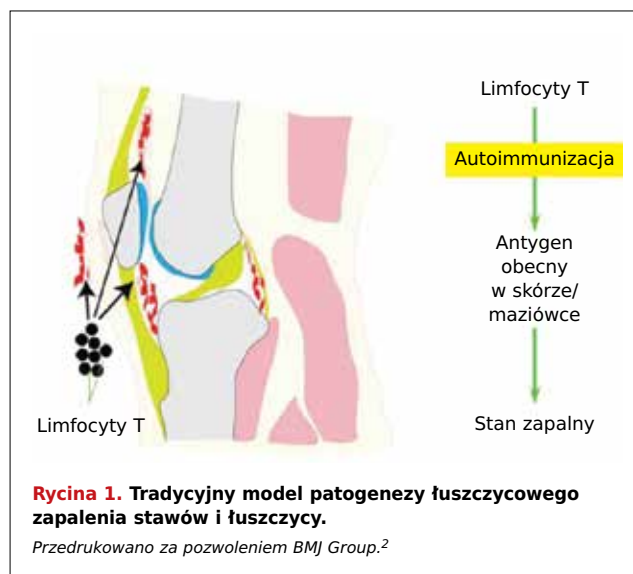
zapalenie przyczepów ścięgniastych, łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów

## Wprowadzenie

Tradycyjnie stan zapalny występujący w przebiegu łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów (psoriatic arthritis, PsA) wiązany był z reakcją autoimmunologiczną skierowaną przeciwko powszechnym autoantygenom występującym w skórze i stawach, przy czym antygeny stawowe ulegają ekspresji w obrębie błony maziowej lub chrząstki. Wyniki najnowszych badań kwestionują ten pogląd i tym samym rzucają nowe światło na patogenezę łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów. W rzeczywistości, proponowany nowy model patogenezy przyjmuje koncepcję autozapalną (choroba związana z wrodzoną odpornością), która łączy łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów oraz najprawdopodobniej zajęcie płytek paznokciowych w przebiegu choroby.

W artykule przedstawiono jak badania obrazowe zmieniły podejście do tradycyjnego modelu łuszczycowego zapalenia stawów i łuszczycy, jaką rolę odgrywają przyczepy ścięgniaste i jaki jest ich związek z płytkami paznokciowymi oraz w jaki sposób związek między tymi czynnikami może pomóc wyjaśnić alternatywny pogląd na temat patogenezy PsA. Najistotniejsze w modelu anatomicznym i mikroanatomicznym łuszczycowego zapalenia stawów są przyczepy ścięgniaste – miejsca przyczepów ścięgien, więzadeł lub torebek stawowych do kości. Przyczep ścięgniasty składa się zarówno z tkanek miękkich (więzadło, ścięgno i ich chrząstki włókniste), jak i twardych (zwapniałe chrząstki włókniste, sąsiadująca kość i sieć beleczkowata kości). W wielu miejscach przyczep ścięgniasty jest więcej niż tylko prostym ogniskowym punktem mocowania i jest blisko związany anatomicznie i czynnościowo z błoną maziową, tworząc ważny narząd, zwany dalej kompleksem maziówka-przyczep ścięgniasty (synovio-entheseal complex, SEC).<sup>1</sup>

Zapalenie przyczepu ścięgniastego można zbadać wykorzystując rezonans magnetyczny (MR) lub ultrasonografię. Obecne badania z zastosowaniem MR wysokiej rozdzielczości wykazały istotną rolę płytek paznokciowych w wyjaśnieniu związku między skórą a stawami w łuszczycowym zapaleniu stawów. Ich wyniki w połączeniu z mikroanatomicznymi badaniami tkankowymi, uwzględniającymi obowiązujący dogmat immunologiczny, mogą stanowić nowe spojrzenie na mechanizm choroby.



**Rycina 1. Tradycyjny model patogenezy łuszczycowego zapalenia stawów i łuszczycy.**

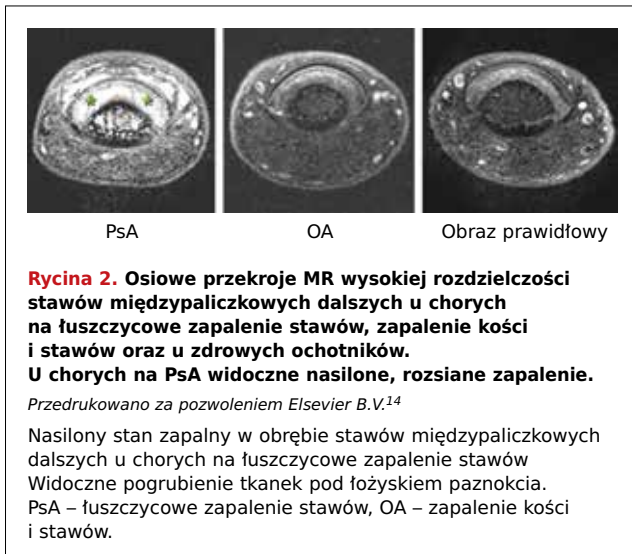
Przedrukowano za pozwoleniem BMJ Group.<sup>2</sup>

## Tradycyjny model patogenetyczny łuszczycowego zapalenia stawów i łuszczycy

Tradycyjny model patogenetyczny łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów zakłada, że przewlekły stan zapalny jest wynikiem bezpośredniej autoimmunizacji limfocytów T, skierowanej przeciwko autoantygenom występującym powszechnie w skórze i stawach (ryc. 1).<sup>2</sup> Do dzisiaj nie zidentyfikowano jednak takiego powszechnego antygeny.

Anatomiczne podstawy PsA oraz zajęcia płytek paznokciowych w przebiegu łuszczycy nie pasują do tego modelu, ponieważ wiele objawów stawowych jest niezależnych od zapalenia maziówki. Charakterystyczne cechy wczesnego łuszczycowego zapalenia stawów to: proliferacja w obrębie kości, obrzęk, zapalenie okostnej oraz zajęcie kręgow i zapalenie palców.<sup>3-5</sup> U podstaw tego modelu uogólnionej choroby często leży zapalenie przyczepów ścięgniastych. Trudno odnieść patologię związaną z rozsianym zapaleniem przyczepów ścięgniastych do autoantygenów, lepiej potraktować ją jako zmienioną odpowiedź na działanie napięcia mechanicznego, ponieważ podstawową funkcją tej struktury jest odporność na napięcie w miejscu połączenia.<sup>4,6</sup>

Są dowody na to, że zapalenie przyczepów ścięgniastych we wczesnych stadiach PsA i łuszczycy często jest bezobjawowe, bez klinicznych cech artropatii,<sup>7,8</sup> a u chorych zgłaszających się po raz pierwszy nie stwierdza się odchyień w badaniu radiologicznym. Nieprawidłowości występują w obrębie ścięgna lub w strukturze więzadła, występują też: pogrubienie lub obrzęk miejsca przyczepu, nadżerki w obrębie kości oraz proliferacja kości w obrębie przyczepu.<sup>2,4</sup> Po-



wszechne występowanie subklinicznego zapalenia przyczepów ścięgniętych u chorych na łuszczycę stanowi silny dowód prymatu tego typu zmian w chorobie kostnej.

Początkowo zapalenie przyczepów ścięgniętych było oceniane jedynie z klinicznego punktu widzenia w pewnej podgrupie chorych, dlatego nie przywiązywano do niego wagi. Pojawienie się MR wysokiej rozdzielczości zmieniło to podejście, ponieważ ujawniło rozmiar zapalenia kości występującego w chwili badania u chorych na PsA i związaną z nim chorobę seronegatywną. Choć struktura stawu jest w pełni prawidłowa, zapalenie kości z reguły występuje u chorych na PsA w pierwszych 6 miesiącach, a na podstawie badań radiograficznych można prognozować niszczące zajęcie kręgów. Dlatego nieprawidłowości wykrywane badaniem MR są zwykle bardzo istotne w przypadku łuszczycowego zapalenia stawów i były stwierdzane u osób cierpiących na wczesne dolegliwości bólowe pleców o podłożu zapalnym.<sup>9</sup>

### **W jaki sposób zapalenie maziówki w przebiegu łuszczycowego zapalenia stawów jest związane z zapaleniem przyczepów ścięgniętych?**

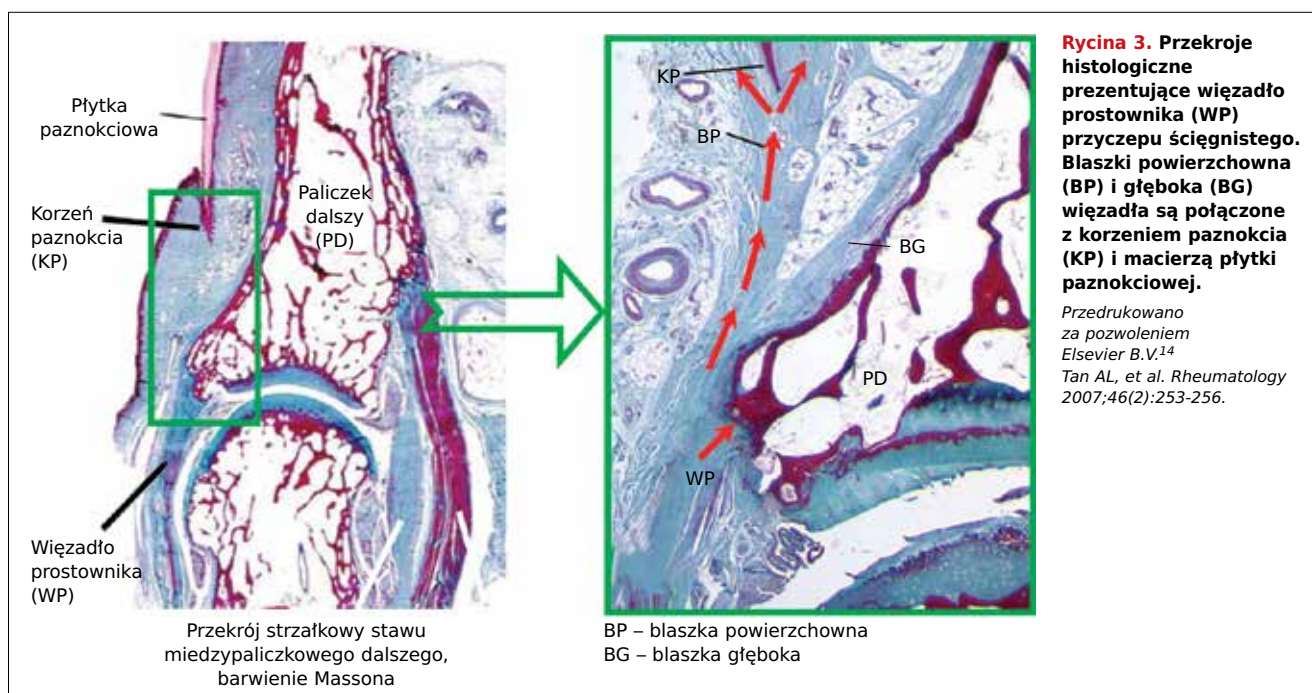
Badania MR sugerują związek między zapaleniem przyczepów ścięgniętych a zapaleniem maziówki u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów z obrzękiem stawów. Dotyczy to zwłaszcza większych stawów, takich jak kolano lub pięta (ścięgno Achillesa). Początkowo zapalenie przyczepów ścięgniętych było uważane za miejscowy stan zapalny po stronie przyczepu, jednak badania MR wykazały, że jest to proces bardziej rozlany, zajmujący przylegające kości oraz tkankę miękką, w tym maziówkę.

Zmiany zapalne występują także w pewnej odległości od miejsc przyczepu. Obserwacje te zostały wyjaśnione dzięki koncepcji SEC – kompleksu maziówka-przyczep ścięgnięty, stanowiącego integralną część narządu, jakim jest przyczep ścięgnięty.<sup>1,10</sup> SEC odpowiada za rozproszenie nacisku na powierzchnię kości poza obszar przyczepu i jest widywany w wielu przyczepach ścięgniętych. Składa się z przyczepu ścięgniętego anatomicznie połączonego za pomocą chrząstki włóknistej do błony maziówkowej. W przypadku rozsianego zapalenia przyczepów ścięgniętych, zmiany patologiczne występują zarówno w obrębie samego przyczepu, jak i w okolicy. Badania MR przeprowadzone u chorych na zapalenie maziówki związane z PsA we wczesnej fazie wykazały, że w miejscach przylegających przyczepów stwierdza się zapalenie kości oraz subkliniczne zapalenie przyczepów ścięgniętych.<sup>7,11</sup> Dlatego zapalenie przyczepów ścięgniętych zaproponowano jako powszechny, wspólny czynnik dla łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów. Ponadto, subkliniczne zapalenie może stanowić pierwotną patologię, wywołującą wtórnie zapalenie maziówki w obrębie stawów przez uwalnianie czynników prozapalnych.<sup>6</sup>

### **Dlaczego łuszczycowe zapalenie stawów jest tak bardzo związane z zajęciem płytek paznokciowych?**

Często w przypadku niektórych lokalizacji, zwłaszcza w obrębie małych stawów, w związku z ograniczeniami technicznymi badań obrazowych, trudno rozpoznać zapalenie przyczepów ścięgniętych. Do oceny stanu zapalnego zajmującego stawy międzypaliczkowe dalsze oraz płytki paznokciowe niezbędne jest badanie MR wysokiej rozdzielczości.<sup>12</sup> Ta technika pozwoliła na stwierdzenie, że u chorych na łuszczycę stawową występuje inny wzór zapalenia stawów międzypaliczkowych dalszych w porównaniu z chorobą zwyrodnieniową stawów (ryc. 2). Charakteryzuje się on występowaniem wyraźnych zmian w obrębie więzadeł pobocznych, w ścięgnach prostowników oraz zajęciem kości w miejscach przyczepu więzadeł<sup>13</sup> oraz nasilonym, rozsianym zapaleniem kości.<sup>11</sup> W rzeczywistości najprzydatniejszą cechą ocenianą w MR jest obrzęk kości w miejscach przyczepu.

W badaniach MR wysokiej rozdzielczości wykazano, że w większości przypadków zapalenia stawów międzypaliczkowych dalszych w przebiegu PsA prawie zawsze stwierdza się zapalenie przyczepów ścięgniętych.<sup>11</sup> Dystalny torebkowy przyczep ścięgnięty może stanowić miejsce, z którego proces zapalny rozprzestrzenia się na tkanki miękkie przylegające do płytek paznokciowych.<sup>14</sup> Reakcja zapalna wokół stawów międzypaliczkowych dalszych jest na tyle intensywna, że zajmuje także

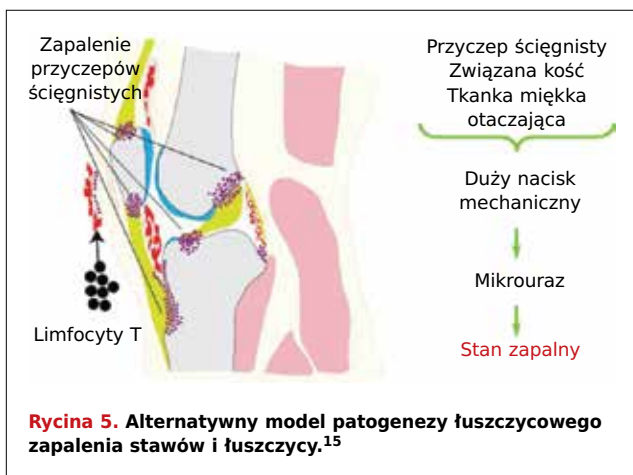
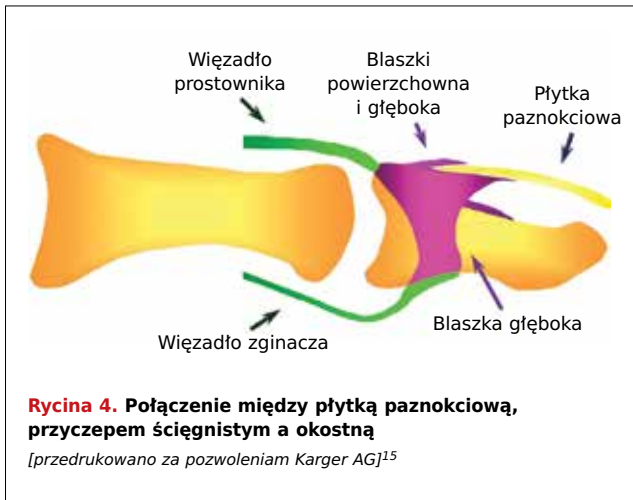


macierz płytki paznokciowej. Dlatego wydaje się, że proces zapalny dotyczący stawów międzypaliczkowych dalszych w przebiegu zapalenia stawów, jak również zajęcie płytek paznokciowych dotyczące rozległego obszaru mikroanatomicznego, stanowią najlepszą koncepcję odnoszącą się do związku między siecią przyczepów w obrębie koniuszka palca. Z anatomicznego punktu widzenia, istnieje silny związek między PsA a zapaleniem w obrębie płytki paznokciowej. Badania MR i histologiczne wykazały, że ścięgna prostowników przekraczające stawy międzypaliczkowe dalsze są połączone z korzeniem i macierzą paznokcia za pomocą ścięgien pokrywających korzeń (ryc. 3).<sup>14</sup> Włókna ścięgien prostowników dzielą się i następnie łączą z okostną końcowego paliczka, który jest przyczepiony do macierzy paznokcia. W ten sposób powstaje pośrednie połączenie przyczepu ścięgnistego z kością paliczka.<sup>15</sup> Również płytka paznokciowa łączy się z otaczającymi więzadłami przyczepów ścięgnistych stawów międzypaliczkowych dalszych, stabilizując tym samym boczne brzoży paznokcia. Chociaż płytka paznokciowa pod względem rozwojowym jest związana ze skórą i zwyczajowo traktowana jako jej modyfikacja, przydatek skóry, w rzeczywistości czynnościowo stanowi element układu mięśniowo-szkieletowego, przyczepionego do kości za pomocą przyczepów ścięgnistych (ryc. 4).<sup>15</sup>

Ze względu na tak wysoki stopień splatania przyczepów ścięgnistych, zapalenie rozwijające się w obrębie przyczepów ścięgnistych prostowników może często zająć również macierz paznokcia. Pokróćce omówiliśmy,

w jaki sposób przyczep ścięgnisty jest związany z nieprawidłowościami w obrębie płytki paznokciowej w przebiegu PsA.

Najczęściej na zajęcie płytek paznokciowych w przebiegu łuszczycy stawowej wskazuje objaw naporstka, wynikający ze zmian w obrębie macierzy paznokcia. Spowodowany jest on najprawdopodobniej zapaleniem ścięgna prostownika i zajęciem jego otoczenia łącznie z macierzą paznokcia. Możliwe więc, że objaw naporstka wynikający ze złuszczenia się keratynocytów w obrębie proksymalnej części płytki paznokciowej wywołany jest lokalnym stanem zapalnym rozwijającym się w przyczepie ścięgnistym.<sup>15</sup> Subkliniczne zapalenie przyczepu ścięgnistego może również odpowiadać za dolegliwości bólowe w obrębie płytki paznokciowej, zgłaszane przez chorych na łuszczycę bez klinicznych cech PsA. Ponadto podejście do paznokcia w aspekcie sieci przyczepów ścięgnistych lub skórnych więzadeł mocujących do okostnej pozwala na wyjaśnienie często obserwowanego u chorych na PsA, zapalenia okostnej. Może to być również istotne w zrozumieniu mechanizmów leżących u podstaw jednej z postaci łuszczycowego zapalenia stawów – zniekształcającego zapalenia stawów, które zwykle dotyczy stawów międzypaliczkowych dalszych. Przypuszczenie, że fenotypowa ekspresja zmian łuszczycowych w obrębie płytek paznokciowych może być związana z siecią przyczepów ścięgnistych lub też działaniem mechanicznego nacisku na elementy kostne, wymaga potwierdzenia badaniem MR wysokiej rozdzielczości.



## Alternatywny model patogenezy łuszczykowego zapalenia stawów i łuszczycy

Powyższe dane są istotne w lepszym zrozumieniu chorób immunologicznych, takich jak PsA i łuszczyca. Proponujemy więc alternatywną klasyfikację dla obowiązującego, popularnego poglądu dotyczącego autoimmunologicznej patogenezy tych chorób.<sup>16</sup> Ten model rozróżnia reakcje autoimmunologiczne, w których nabyta odporność immunologiczna odpowiada za objawy kliniczne choroby, oraz reakcje autozapalne, w których lokalne czynniki, działając w miejscach predysponowanych do wystąpienia choroby, aktywują pierwotną wrodzoną odpowiedź immunologiczną, wywołując tym samym uszkodzenie tkanek i stan zapalny niezależnie od nabytej odpowiedzi. Ta nowa klasyfikacja uznaje czynniki tkankowo-swoiste za istotne dla fenotypowej ekspresji choroby, uważanej wcześniej za autoimmunologiczną.

Prawidłowe miejsce zakotwiczenia przyczepu ścięgnistego w zdrowym stawie wykazuje histologiczne cechy

świadczące o mikrourazach i procesach naprawczych, będących najprawdopodobniej wynikiem ciągłego działania sił mechanicznych.<sup>17,18</sup> Zarówno mikrourazy, jak stan zapalny rozciągają się na chrząstkę włóknistą przylegającą do miejsc przyczepu w okolicy maziówki (np.: w SEC), co ponownie jest skutkiem działania dużych nacisków mechanicznych.<sup>19</sup> Zarówno mikrouraz, jak i duże uszkodzenie mogą być odpowiedzialne za powstawanie łuszczykowych zmian skórnych, czego klasycznym przykładem jest objaw Köebnera.<sup>2</sup> Może on przyczyniać się również do powstawania zmian w obrębie płytek paznokciowych.<sup>15</sup> Na poparcie istoty objawu Köebnera zaproponowano, że skóra i przyczepy ścięgniste wykazują podobne cechy mikroanatomiczne z dużymi obszarami po obu stronach dwóch różnych rodzajów tkanek, co odgrywa rolę w przenoszeniu nacisku wynikającego z miejscowego naprężenia i rozkładu sił.<sup>2</sup>

Ostatnio zapoznaliśmy się z genetycznym zróżnicowaniem między łuszczycą, PsA a zajęciem płytek paznokciowych.<sup>20</sup> Uznając, że cechy immunogenetyczne łuszczykowego zapalenia stawów, a zwłaszcza zmian w obrębie płytek paznokciowych, nie potwierdzają teorii autoimmunologicznej oraz przyjmując, że czynniki tkankowoswoiste działające w miejscach predysponowanych do rozwoju choroby mogą odgrywać kluczową rolę w rozwoju stanu zapalnego skierowanego przeciwko własnym tkankom, jak podkreślono wcześniej, opracowaliśmy nową, istotną z punktu widzenia wyjaśnienia etiologii, klasyfikację dla niezakaźnych chorób zapalnych.<sup>16,21</sup> Podczas gdy klasyczne choroby autoimmunologiczne są związane z pierwotnymi lub wtórnymi narządami limfatycznymi, w przypadku artropatii seronegatywnych, w tym PsA, zasadniczą rolę odgrywa wrodzona dysregulacja mezenchymalnych przyczepów ścięgnistych, stanowiących miejsce ekspresji choroby.<sup>16</sup> W celu ułatwienia klasyfikacji oraz połączenia z obowiązującą nomenklaturą immunologiczną, nazwaliśmy tkankowoswoisty czynnik, prowadzący do rozwoju stanu zapalnego, czynnikiem autozapalnym (lub mającym zdolność to wywołania wrodzonej, miejscowej odpowiedzi immunologicznej).

Połączenie tej wiedzy ze znajomością czynników genetycznych, odgrywających rolę w rozwoju łuszczykowego zapalenia stawów oraz zajęciu płytek paznokciowych, polegających najprawdopodobniej na braku związku z HLA Cw0602, pozwala na wyciągnięcie wniosku, że choroba ma podłoże raczej pierwotnie autozapalne niż autoimmunologiczne (ryc. 5). Ta idea jest mocno poparta naszym modelem (TNF transgeniczne myszy) zapalenia stawów z fenotypem odpowiadającym łuszczykowemu zapaleniu stawów, przebiegającym z zajęciem stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem przyczepów ścięgnistych.<sup>22</sup> W tym modelu początek zapalenia stawów następuje w obrębie przyczepów ścięgnistych, a jego eks-



presja zależy w dużym stopniu od komórek zrębowych przyczepu a nie od komórek układu immunologicznego.<sup>22</sup> Dowód ten potwierdza, w jaki sposób czynniki tkankowo-swoiste lub autozapalne mogą prowadzić do rozwoju fenotypu choroby uważanej do tej pory za autoimmunologiczną.

Wiadomo jednak, że łuszczyca typu 1 rozwija się przy znaczącym udziale nabytego układu odporności. Łuszczyca ta, związana z allelem HLA-Cw0602, stanowi element pośredni między autoimmunizacją a wrodzoną odpowiedzią immunologiczną, co powoduje, że jest wyróżniana z klasycznej autoimmunizacji.<sup>16,21</sup>

To wyróżnienie może się wiązać z tym, że wrodzona dysregulacja keratynocytów lub funkcji barierowej skóry mogą prowadzić do miejscowego, mikroskopowego stanu zapalnego, wywołującego wtórnie odpowiedź za pośrednictwem limfocytów T, której mechanizm jest dotąd słabo poznany.<sup>21</sup> W ten sposób przedstawiony model ujmuje wzajemne oddziaływanie limfocytów T i keratynocytów odgrywając rolę w immunopatogenezie łuszczycy.

## Podsumowanie

Chociaż z punktu widzenia rozwojowego płytki paznokciowe są związane ze skórą, czynnościowo są elementem przydatków szkieletowych połączonych z przyczepem ścięgnistym. Przyczep ścięgnisty jest czymś więcej niż punktowym miejscem połączenia ścięgien i więzadeł z kością, otacza tkanki miękkie i struktury, takie jak płytka paznokciowa, formując ESC lub narząd przyczepu ścięgnistego wokół stawów międzypaliczkowych dalszych. Bliskie czynnościowe połączenie stawu i paznokcia prawdopodobnie nasila skłonność do zajęcia płytek paznokciowych w przebiegu choroby oraz zaniku kości, który jest silnie związany z PsA. Miejsca, w których występuje tendencja do stanu zapalnego w przebiegu chorób związanych z łuszczycą, są prawdopodobnie podatne na subkliniczne mikrourazy, stanowiące kluczowy czynnik prowadzący do zrozumienia choroby. Podsumowując, taka koncepcja zapewni ujednoczenie koncepcji klinicznej i modelu immunologicznego, który łączy skórę i stawy w przebiegu PsA oraz pozwoli na nowe spojrzenie na zakres chorób związanych z łuszczycą.

## Podziękowania

Chciałbym podziękować dr Ai Lyn Tan oraz profesorowi Mike'owi Benjaminowi, jak również wszystkim moim kolegom z uniwersyteckiego oddziału Chorób Mięśniowo-Szkieletowych w Leeds za ich wkład w badania zawarte w tym artykule.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

©Copyright 2009 The Author. Journal compilation ©2009 European Academy of Dermatology and Venerology. This translation of the article Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea by HC Kortling, C Schöllmann from Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology 2009, 23,(Suppl. 1) 9-13 is reproduced with permission of John Wiley&Sons, Inc.

## Piśmiennictwo

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

1. McGonagle D, Lories RJU, Tan AL, Benjamin M. The concept of a „synovio-enthesal complex” and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2482–2491.
2. McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. The biomechanical link between skin and joint disease in psoriasis and psoriatic arthritis: what every dermatologist needs to know. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1–4.
3. Gladman DD, Antoni C, Mease P et al . Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl. II): 14–17.
4. McGonagle D. Imaging the joint and entheses: insights into pathogenesis of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl. II):58–60.
5. McQueen F, Lassere M, Østergaard M. Magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis: a review of the literature. *Arth Res Ther* 2006;8:207.
6. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum* 1999;42:1080–1086.
7. McGonagle D, Gibbon W, O'Connor P et al . Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes in knee synovitis in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1998;41:694–700.
8. Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G et al . Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:26–30.
9. Bennett AM, McGonagle D, O'Connor P et al . Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum* 2008;58:3413–3418.
10. Benjamin M, Moriggi B, Brenner E et al . The „enthesal organ” concept. Why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum* 2004;50:3306–3313.
11. Tan AL, Rhodes LA, Marzo-Ortega H, McGonagle D. What imaging has told us about psoriatic arthritis. *Rheumatol Pract* 2007;5:14–16.
12. Tan AL, Grainger AJ, Tanner SF et al . High-resolution magnetic resonance imaging for the assessment of hand osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2355–2365.
13. Tan AL, Grainger AJ, Tanner SF et al . A high-resolution magnetic resonance imaging study of distal interphalangeal joint arthropathy in psoriatic arthritis and osteoarthritis. Are they the same? *Arthritis Rheum* 2006; 54:1328–1333.
14. Tan AL, Benjamin M, Toumi H et al . The relationship between the extensor tendon entheses and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis – a high-resolution MRI and histological study. *Rheumatol* 2007;46:253–256.
15. McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. The nail as a musculoskeletal appendage – implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. *Dermatology* 2008;218:97–102.
16. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Medicine* 2006;3:e1242–1248.
17. Benjamin M, Toumi H, Suzuki D et al. Microdamage and altered vascularity at the enthesis-bone interface provides an aetiological explanation for bone involvement in the HLA-B27-associated spondyloarthritides and allied disorders. *Arthritis Rheum* 2007;56:224–233.
18. Benjamin M, McGonagle D. Histopathologic changes at ‘synovioenthesal complexes’ suggesting a novel mechanism for synovitis in osteoarthritis and spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3601–3609.
19. Tan AL, Toumi H, Benjamin M et al. Combined high-resolution magnetic resonance imaging and histological examination to explore the role of ligaments and tendons in the phenotypic expression of early hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1267–1272.
20. McGonagle D, Benjamin M, Tan AL. The pathogenesis of psoriatic arthritis and associated nail disease: not autoimmune after all? *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:340–347.
21. McGonagle D, Georgouli T. The importance of ‘Mechnikov’s thorn’ for an improved understanding of 21st century medicine and immunology: a view from the eye. *Scand J Immunol* 2008;68:129–139.
22. Amaka M, Apostolaki M, Jacques P et al . Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases. *J Exp Med* 2008;205:331–337.

## K O M E N T A R Z



**Dr hab. n. med. Aldona Pietrzak**  
Katedra i Klinika Dermatologii,  
Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej  
w Lublinie

Pojęcie łuszczyca stawowej zostało wprowadzone w 1973 roku przez Molla i Wrighta. Łuszczycę stawową (psoriasis arthritis, PsA) wyodrębniono jako odmianę łuszczyca i zaliczono do grupy seronegatywnych spondyloarthropatii. Należy podkreślić, że jest ona relatywnie częsta, a jej częstość występowania wśród chorych na łuszczycę wynosi 7-42%.

McGonagle podkreśla w artykule zmianę sposobu pojmowania patogenezy łuszczyca, z tradycyjnego modelu na zupełnie nową, alternatywną koncepcję procesu zapalnego. Model tradycyjny zakłada przewlekły proces zapalny, będący rezultatem odpowiedzi autoimmunologicznej limfocytów T skierowanych przeciwko powszechnemu autoantygenowi stawów i skóry, co prowadzi do przewlekłej autoaktywacji limfocytów T. Model alternatywny wyróżnia reakcje autozapalne, w których wrodzona odpowiedź autoimmunologiczna jest głównym mechanizmem stojącym za klinicznymi objawami choroby. Proces zapalny, w którym lokalne czynniki w miejscach predysponowanych do wystąpienia choroby, pobudzają pierwotną wrodzoną odpowiedź immunologiczną, skutkującą uszkodzeniem tkanek i procesem zapalnym niezależnym od wtórnej odpowiedzi immunologicznej. Ta nowa klasyfikacja uznaje czynniki swoiste dla tkanek jako ważne w fenotypowej ekspresji chorób wcześniej postrzeganych jako autoimmunologiczne.

Łuszczyca stawowa jest tą odmianą łuszczyca, w której wśród cech łuszczyca stawowej wymieniono enthesitis – zapalenie przyczepów ścięgniastych. McGonagle w swoim artykule prezentuje zagadnienie entezopatii – zapalenia przyczepów ścięgniastych – zmian zapalnych o podłożu autoimmunologicznym łączących zajęcie stawów oraz płytek paznokciowych.

Entezopatie są to uszkodzenia miejsc przyczepów ścięgniastych mięśni do kośćca, gdzie enthesis znaczy zakończenie. Są to zmiany bardzo bolesne. Powstają w wyniku urazów mechanicznych w obrębie włókien ścięgna, chrząstki oraz okostnej z ich przemieszczeniem oraz tworzeniem tzw. entezofitów, czyli swoistych wyrostów kostnych. Procesowi temu towarzyszy osłabienie wydolności ścięgien.

Chociaż u większości chorych cierpiących z powodu PsA choroba przebiega łagodnie, w 20% przypadków może się rozwijać przewlekłe, postępujące, deformujące zapalenie stawów. Charakterystycznym zjawiskiem jest wspomniana powyżej entezopatia, która uznawana jest za częstą. Entezopatia może występować jako izolowany objaw, bez innych wykładników ze strony stawów, i była nierozpoznawana w poprzednich badaniach PsA. Oszacowano, że występuje z częstością aż do 38%.

Obecnie uważa się, że zapalenie przyczepów ścięgniastych odgrywa kluczową rolę w procesie łuszczyco- wym i jest jednym ze zjawisk patofizjologicznych obserwowanych w jej przebiegu. Znaczenie tego zjawiska do chwili obecnej nie było wystarczająco wyjaśnione.

McGonagle podkreśla, że zapalenie przyczepów ścięgniastych jest szczególnie związane z zapaleniem sąsiadującej tkanki kostnej lub kości i błony maziowej. Nawet w prawidłowych stawach, prawidłowe przyczepy są narażone na mikrouszkodzenia i odczyn zapalny, co szczególnie wskazuje, że rozwój choroby może być dyktowany przez wpływ miejscowych czynników tkanekowych, określanych także jako czynniki samozapalne. Wiele publikacji dotyczy pomiarów natężenia zapalenia przyczepów ścięgniastych – Gladman i wsp. oceniali różne pomiary u chorych na łuszczyco- we zapalenie stawów, aby określić wiarygodność i wykonalność pomiarów stosowanych w badaniach klinicznych. Badaniem palpacyjnym oceniano tkliwość w miejscach przyczepów ścięgniastych mankietu rotatorów, na guzowatości piszczelowej oraz tylnej i dolnej powierzchni kości piętowej. Ostatnio przy badaniu nad stosowaniem infliksymabu u chorych Braun i wsp. zastosowali wskaźnik zapalenia przyczepów składający się z oceny 12 miejsc przyczepów, które są najczęściej objęte procesem zapalnym. Ten wskaźnik obejmuje grzebień biodrowy, krętarze większe kości udowych, części przyśrodkowe i boczne kłycki kości ramiennych oraz przyczepy ścięgien Achillesa i rozciągnięta podszwowe do guzowatości piętowej.

Najnowsze publikacje dotyczące badań klinicznych leków biologicznych w PsA dotyczą wyłącznie zapalenia przyczepu ścięgna Achillesa lub rozciągnięta podszwowe, albo obu i określają te miejsca jako tkliwe lub nie. Mierzenie natężenia zapalenia przyczepów ścięgniastych – enthesitis – staje się więc klinicznym narzędziem do oceny tkliwości zmienionych chorobowo miejsc. Aby osiągnąć wiarygodność badań takie pomia-

ry powinny być przeprowadzone przy jednoczesnym badaniu histopatologicznym.

McGonagle w swoim artykule prezentuje zupełnie nowy pogląd dotyczący przyczyn powstawania zmian w przebiegu łuszczycowego zapalenia stawów. Podkreśla się, że obrzęk kości w okolicy przyczepów ścięgni- stych jest typowy dla PsA i uważa się, że jest objawem zapalenia kości. Zajęcie przez proces chorobowy przy- czepów ścięgni- stych w bardzo wczesnym stadium PsA zostało wykazane w badaniu MR i przyczyniło się do powstania hipotezy na temat rozwoju PsA na podło- żu biomechanicznego zapalenia przyczepów ścięgni- stych. Zajęcie procesem chorobowym dalszego stawu międzypaliczkowego w PsA jest związane z rozległym procesem zapalnym, który obejmuje macierz paznokcia i przylegającą kość.

Niniejszy artykuł po raz pierwszy zwraca uwagę na znaczącą rolę płytek paznokciowych w wyjaśnie- niu związku między skórą a stawami w łuszczycy- wym zapaleniu stawów oraz stara się wyjaśnić zmia- ny zapalne obserwowane w macierzy panokcia. Autor wiąże zmiany zachodzące na powierzchni płytki, ty- powo jako objaw naparstka z zapaleniem ścięgni- prostownika, z lokalnym stanem zapalnym oraz mo- żliwością współwystępowania zapalenia okostnej po- wodowanego przez zmiany w sieci przyczepów ścię- gnistych lub skórnych więzadeł mocujących do okostnej.

McGonagle podkreśla, że dokładnie nie wyjaśnił ani interakcji międzykomórkowych, ani szlaków cząsteczkowych w zapaleniu PsA. Ogólnie rzecz u- mując, histologia błony maziowej w PsA jedno- czy wielostawowym jest bardziej podobna do histologii zwyrodnieniowego zapalenia stawów niż reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Szczególnie zwiększenie unaczynienia maziówki, wywołane na- czyniowymi czynnikami wzrostu i masywnym nacie- kiem z granulocytów obojętnochłonnych, jest typowe dla PsA. Co ciekawe, zarówno zwiększona angioge- neza, jak i obfitość granulocytów obojętnochłonnych występują także w zmianach łuszczycowych. We- wnętrzkomórkowe białka cytrulinowe, często stwier- dzane w maziówce RZS, nie występują w PsA. Nacie- kiem w maziówce w PsA składa się głównie, oprócz granulocytów obojętnochłonnych, z limfocytów T, limfocytów B oraz makrofagów i komórek dendry- tycznych. Przypuszcza się, że wewnątrzstawowo mo- że występować jeden klon limfocytów CD8+ czy też CD4+, który jest wymierzony przeciwko nieznanemu antygenowi.

Zapalenie przyczepów ścięgni- stych było początko- wo rozumiane jako ogniskowe zapalenie w miejscach przyczepów, ale dopiero badanie MR wykazało o wiele rozleglejsze zapalenie obejmujące przylegającą kość i tkanki miękkie, włącznie z błoną maziową. Dlatego zmiany zapalne są widoczne w pewnej odległości od miejsc przyczepów.

Te zjawiska wyjaśniły pojęcie kompleksu maziówka- -przyczep ścięgni- sty (synovio-entheseal complex, SEC), które jest ścisłym składnikiem zespołu narządu przy- czepu ścięgni- stego.

SEC rozprzestrzenia napięcie na kostnych po- wierzchniach na dużej powierzchni, daleko od punktu przyczepu, i występuje w wielu przyczepach. Składa się na niego przyczep, anatomicznie sprzężony z bło- ną maziową przez chrząstki włókniste. Tak więc, w rozległym zapaleniu przyczepów ścięgni- stych zmia- ny chorobowe znajdują się w miejscach przyczepów i w sąsiedztwie. Badania MR u chorych w wczesnymi stadiami zapalenia maziówki związanymi z PsA ujawi- ły zapalenie kości w okolicy przyczepów oraz subkli- niczne zapalenie przyczepów ścięgni- stych.

Zapalenie przyczepów ścięgni- stych zostało więc zakwalifikowane jako wspólny mianownik dla łusz- czycy i PsA, a subkliniczne zapalenie przyczepów ścięgni- stych może być pierwotnym zjawiskiem pato- genetycznym, które wtórnie wyzwała zapalenie błony maziowej stawów przez uwalnianie prozapalnych mediatorów.

Częste mikrouszkodzenia i naprawa tkankowa w prawidłowym miejscu przyczepu ścięgni- stego w zdrowych stawach dały podstawę do określenia no- wego modelu patogenezy PsA obejmującego pojęcie procesu samozapalnego, w którym swoiste czynniki tkankowe, w tym mikrourazy, prowadzą do miejscowej autoaktywacji immunologicznej i przewlekłego zapale- nia, jako alternatywy do pierwotnych zaburzeń immu- nologicznych na podłożu limfocytów T i B. W przeci- wieństwie do klasycznych chorób z autoagresji, które mogą zaatakować zupełnie zdrowy narząd, odpowiedź autoimmunologiczna w łuszczycy obejmuje zwykle tkanki docelowe z zaburzoną wewnętrzną regulacją immunologiczną.

W ostatnich latach okazało się, że wprowadzenie le- ków biologicznych do terapii łuszczycy – będące wyni- kiem osiągnięć w poznawaniu immunologicznych aspektów patogenezy tej choroby – jednocześnie wy- raźnie sugeruje potrzebę rewizji dotychczasowych po- glądów na udział poszczególnych komórek i mediato- rów w rozwoju immunologicznego procesu zapalnego





w skórze oraz w obrębie stawów objętych procesem zapalnym. Dotychczasowe doświadczenia z lekami biologicznymi wskazują, że w klinicznie rozwiniętym stadium choroby główną rolę odgrywają raczej komórki uwalniające głównie TNF- $\alpha$  i będące celem oddziaływania tego mediatora. Wysuwany jest pogląd, że takie komórki są ważniejsze niż limfocyty T podczas końcowej fazy rozwoju zmian łuszczycowych. Tak więc, zdaniem wielu badaczy, najważniejszymi komórkami docelowymi dla TNF- $\alpha$  w łuszczycy mogą być monocyty,

keratynocyty, komórki śródbłonna i komórki dendrytyczne

Autor proponuje wyjaśnienie zjawiska obserwowanego w codziennej praktyce klinicznej tj. częstego współistnienia nasilonych zmian paznokciowych z łuszczycą stawową, zwłaszcza zajmującą stawy ręki.

Artykuł McGonagle prezentuje w bardzo ciekawy sposób proces zapalny odbywający się w obrębie narządu ruchu jako jeden z elementów całego skomplikowanego ciągu wydarzeń.