

Zapalenie przyczepów ścięgniastych – tam gdzie zaczyna się spondyloartropatia

Enthesitis- where the spondyloarthropathy begins

EWA POMORSKA, TOMASZ BUDLEWSKI, JOANNA S. MAKOWSKA

Klinika Reumatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Przyczepy ścięgniaste, będące miejscem działania dużych sił w układzie mięśniowo-szkieletowym, znajdują się obecnie w centrum zainteresowania jako miejsce inicjacji procesu zapalnego w grupie zapalnych chorób reumatycznych - spondyloartropatii. Poniższy artykuł przeglądowy stanowi podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej roli przyczepów ścięgniastych w patogenezie takich jednostek chorobowych jak łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) czy zeszywniające zapalenie stawów (ZZSK). Omówione też zostały metody diagnostyczne służące wczesnemu wykrywaniu zapalenia w przyczepach. Lepsze zrozumienie procesów toczących się w entezach pozwoli na otwarcie nowych perspektyw w terapii spondyloartropatii. W artykule przedstawiono aktualną wiedzę i wytyczne, dotyczące terapii zapalenia przyczepów.

Słowa kluczowe: zapalenie przyczepów ścięgniastych, patogeneza, łuszczycowe zapalenie stawów, spondyloartropatie

Summary

Tendon attachments, which are the site of high forces in the musculoskeletal system, are currently in the spotlight as a place of initiation of the inflammatory process in the group of inflammatory rheumatic diseases especially in spondyloarthropathy. The following review is a summary of current knowledge about the role of tendon attachments in the pathogenesis of such diseases like psoriatic arthritis or ankylosing arthritis. Diagnostic methods for early detection of inflammation in tendon attachments have also been discussed. Better understanding of the ongoing processes in entheses, will open new perspectives in the therapy of spondyloarthropathy. The article presents current knowledge and guidelines for the treatment of enthesitis.

Keywords: enthesitis, pathogenesis, psoriatic arthritis, spondyloarthropathies

© Alergia Astma Immunologia 2020, 25 (4): 198-206

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Ewa Pomorska

Klinika Reumatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. Pieniny 30

92-003 Łódź

tel.: 500 009 836

e-mail: epomorska@10g.pl

Wstęp

Przyczepy ścięgniaste, czyli entezy, jako miejsca przeniesienia sił działających w układzie mięśniowo-szkieletowym pomiędzy ścięgnem a kością, są miejscami narażonymi na największe obciążenia w organizmie człowieka [1,2,3]. Patologie dotyczące przyczepów ścięgniastych obejmują zmiany pourazowe oraz zmiany wynikające z przewlekłych procesów zapalnych. Zapalenie przyczepów ścięgniastych występuje szczególnie często u pacjentów ze spondyloartropatiami np. w łuszczycowym zapaleniu stawów (ŁZS) lub zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz w jednej z postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się przyczepom ścięgniastym jako miejscu, w którym rozpoczyna się proces zapalny inicjujący sekwencję zdarzeń, prowadzących do rozwoju spondyloartropatii zapalnych. Zrozumienie procesów zachodzących na styku ścięgna/więzadła i kości jest kluczem do znalezienia skutecznych leków, które pomogą pacjentom z tym pogarszającym jakość życia objawem [4].

Przyczep ścięgniasty - budowa i funkcja

Wyróżnia się dwa typy przyczepów ścięgniastych: włókniste oraz włóknisto-chrząstne [5]. Przyczep włóknisty zlokalizowany jest w miejscach gdzie ścięgno przyczepia się do okostnej lub bezpośrednio do kości. Tego typu przyczepy znajdują się w np. miejscach spojeń, w ten sposób umocowane są również krótkie ścięgna np. przyczep ścięgna mięśnia pośladkowego większego. Natomiast przyczepy włóknisto-chrząstne znajdują się najczęściej w miejscach gdzie ścięgno przyczepia się do nasady kości lub wyrosła kostnego bez udziału okostnej [6]. Przyczepy włóknisto-chrząstne zbudowane są z czterech części: 1) włóknistej, która zbudowana jest z luźno i podłużnie ułożonych fibroblastów oraz gęstej tkanki łącznej włóknistej, 2) nieuwapnianej chrząstki włóknistej, w której dominują chondrocyty i macierz pozakomórkowa zawierająca proteoglikany, 3) zwapniałej tkanki chrząstnowłóknistej oraz 4) samej kości [5,7,8,9].

Benjamin zaproponował wprowadzenie pojęcia „narażony entezy”, obejmującego cały obszar anatomiczny.

Pojęcie narządu entezy obejmuje obok przyczepu więzadła, sąsiadującą kość, chrząstkę włóknistą, oraz otaczającą tkanki miękkie: kaletkę, poduszkę tłuszczową i błonę maziową. Pojęcie „narządu entezy” ma szczególne znaczenie w patogenezie spondyloartropatii, gdzie procesy zapalne inicjowane w przyczepie ścięgniastym mogą szerzyć się na sąsiednie tkanki, co manifestuje się np. obrzękiem szpiku kostnego lub zapaleniem kaletki w okolicy ścięgna Achillesa [2]. Narząd entezy znajduje się również w pobliżu jamy maziowej stawu, a termin kompleks maziówka-przyczep ścięgniasty odzwierciedla anatomiczne, funkcjonalne i fizjologiczne interakcje między tymi dwoma tkankami [10]. Większość przyczepów ścięgniastych zlokalizowanych jest pozastawowo, choć od tej reguły są wyjątki np. przyczep więzadeł krzyżowych znajdujący się w kolanie lub przyczepy prostowników palców, łączące się z torebką stawową stawów międzypaliczkowych dalszych [6].

W strefie przejściowej pomiędzy ścięgnem/więzadłem a kością dochodzi do utraty uporządkowanej struktury włóknistej i pojawiania chondrocytów i macierzy chrzęstnej, a kolagen typu I zostaje zastąpiony kolagenem typu II i proteoglikanami takimi jak np. agrekan, ta tkanka występująca w strefie przejściowej nazywana jest tkanką włóknisto-chrzęstną [11]. W bezpośrednim sąsiedztwie kości strefa przejściowa jest coraz bardziej zmineralizowana, a kość w sąsiedztwie przyczepu jest cienka i porowata, naczynia krwionośne wychodzące ze szpiku zaopatrują narząd entezalny w substancje odżywcze [2].

Narząd entezalny jako miejsce działania największych sił w naszym organizmie narażony jest na uszkodzenia oraz zmiany degeneracyjne, mogące wynikać z nagłego urazu lub też długotrwałych mikroprzeciążeń. Prawidłowy przyczep ścięgniasty nie jest unaczyniony ale w wyniku zmian przeciążeniowych i gojenia może dochodzić do wnikania naczyń do przyczepu ścięgniastego, jest to jednak zjawisko przejściowe [10]. Natomiast zapalenie przyczepu ścięgniastego (enthesitis), będące cechą charakterystyczną obserwowaną w grupie chorób reumatycznych zwanych spondyloartropatiami zapalnymi, nie musi być spowodowane urazem. W wyniku procesu zapalnego dochodzi do wnikania komórek zapalnych do przyczepu ścięgniastego oraz zwiększenia unaczynienia, które można obserwować w badaniach obrazowych, procesy te nie ulegają samoistnemu wygaszeniu ale mogą szerzyć na tkanki otaczające, inicjując początek ogólnoustrojowej choroby [10].

Zapalenie przyczepów ścięgniastych a spondyloartropatie zapalne

Zapalenie entez w przebiegu spondyloartropatii jest opisywane w literaturze od wielu lat. Już w 1980 r Moll i wsp. opisywali entezopatie w przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, natomiast w 1987 r Mander i wsp. na podstawie swoich badań próbowali stworzyć skalę do oceny zapaleń przyczepów w przebiegu ZZSK [12,13]. Zapaleniem przyczepów ścięgniastych tłumaczone są nie tylko zmiany obserwowane w stawach osiowych kręgosłupa oraz zapalenia przyczepów obwodowych (np. ścięgna Achillesa), ale również manifestacje kliniczne, dotyczące płytki paznokciowej obserwowane w łuszczycowym zapaleniu stawów, zapalenie naczyń oka czy zapalenie aorty wstępującej [14].

Zapalenie przyczepów ścięgniastych manifestuje się silnym bólem okolicy miejsca przyczepu, ale może także

przebiegać bezobjawowo [15]. Ból ten może mieć różne nasilenie, może także prowadzić do upośledzenia funkcji motorycznych pacjenta, przykładem może być zapalenie przyczepu ścięgna Achillesa. Entezopatie charakteryzują się nadmierną tkliwością dotykową [15,16,17,18]. Zapalenie przyczepów jest jednym z częstszych objawów spondyloartropatii. Najczęściej obserwowane jest w łuszczycowym zapaleniu stawów, gdzie może występować u 35-80% chorych [4,19,20]. W doniesieniach naukowych opisywane są również przypadki entezopatii w reaktywnym zapaleniu stawów, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów oraz najrzadziej w reumatoidalnym zapaleniu stawów [21,22,23].

Łuszczycowe zapalenie stawów, w którym najczęściej obserwujemy zapalenie przyczepów ścięgniastych występuje u około 35%-80% chorych. Łuszczycowe zapalenie stawów dotyczy 20-30% populacji pacjentów chorujących na łuszczycę, u 15-20% zmiany w układzie mięśniowo-szkieletowym mogą poprzedzić wystąpienie zmian skórnych [22,24]. ŁZS manifestuje różnorodność objawów, z tego powodu wyróżniamy 5 postaci łuszczycowego zapalenia stawów: niesymetryczną, symetryczną, która przypomina reumatoidalne zapalenie stawów, postać z zajęciem tylko stawów międzypaliczkowych dalszych, postać osiową, w której zajęte są stawy krzyżowo-biodrowe i kręgosłup oraz rokującą najgorzej - postać okaleczającą [22]. W ŁZS obserwuje się również zmiany pozastawowe, wspomniane powyżej zapalenie przyczepów oraz objaw dactylitis-palca kielbaskowatego, manifestuje się bolesnym obrzękiem, obejmującym cały palec, najczęściej dotyczy palców stóp. Dactylitis jako stan zapalny jest uwidocznione nie tylko w błonie maziowej, ale także w ścięgnach i tkankach sąsiadujących, co pozwala różnicować go od reumatoidalnego zapalenia stawów [25]. Zmiany te mogą występować w różnych postaciach ŁZS. Zapalenie przyczepów ścięgniastych w przypadku ŁZS ma tak istotne znaczenie kliniczne, iż zostało wprowadzone jako jeden z kryteriów diagnostycznych łuszczycowego zapalenia stawów według kryteriów CASPAR (Classification Criteria for psoriatic arthritis) i wytycznych GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) [1,19]. Zapalenie przyczepów ścięgniastych może występować również w innych postaciach spondyloartropatii [23]. Najczęściej obserwowane zapalenie przyczepu ścięgniastego, to zapalenie ścięgna Achillesa, zarówno w łuszczycowym zapaleniu stawów jak i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. Drugim najczęściej zajęтым przyczepem jest wyrostek kolczysty V kręgu lędźwiowego, natomiast trzecim co do częstości było miejsce przyczepu stawu żebrowo-chrzęstnego I [4,11,26].

Zapalenie przyczepów ścięgniastych, a jakość życia pacjentów

Zapalenie przyczepów ścięgniastych związane jest z przewlekłym bólem, zaburzeniami dotyczącymi motoryki oraz prowadzi do istotnego pogorszenia jakości życia [8]. Rezvani i wsp. opisali wpływ zapalenia entez na funkcjonowanie pacjentów z ZZSK. Ich badanie ukazało korelację pomiędzy entezopatią a większymi dolegliwościami bólowymi, gorszym stanem funkcjonalnym pacjenta oraz większym zmęczeniem [8]. Sunar i wsp. w swojej pracy oryginalnej zbadali częstość występowania zapalenia przyczepów ścięgniastych u 1130 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Według ich badań około 50% pacjentów

z ŁZS dotyka zapalenie przyczepów ścięgniowych. Ponadto u pacjentów z czynnym zapaleniem przyczepów ścięgniowych znacznie częściej zaobserwowano zapalenie pochewki ścięgniowej, przewlekłe bóle kręgosłupa oraz zapalenie palców tzw. dactylitis. Pacjentów z zajęciem przyczepów ścięgniowych charakteryzowała większa aktywność choroby i niższa jakość życia (mierzona za pomocą skal HAQ (Health Assessment Questionnaire) i PsAQoL (The Psoriatic Arthritis Quality of Life)) [26].

Nasilenie bólu pleców opisywane jest jako znacznie większe u pacjentów z zapaleniem przyczepów obwodowych [26], dodatkowo osoby te cierpią na większe dolegliwości bólowe stawów obwodowych niż pacjenci bez entezopatii [27]. U pacjentów z zapaleniem przyczepów stwierdzono także większą częstość występowania zapalenia dactylitis (zapalenie palców) i zapalenia błony naczyniowej oka w porównaniu do pacjentów bez zapalenia przyczepów [28].

Patogeneza

Dolegliwości bólowe ze strony przyczepów ścięgniowych są jedną z najczęstszych patologii dotyczących układu mięśniowo-szkieletowego. Najczęściej spowodowane są urazami i przeciążeniami, wynikającymi z wielokrotnego powtarzania tych samych ruchów w danym stawie. U zdrowych osób zapalenie entez może rozwinąć się po powtarzającym się urazie, na przykład w pracy lub podczas regularnego wykonywania aktywności fizycznej. Typowym przykładem jest zapalenie nadkłykcia bocznego kości ramiennej tzw. łokieć tenisisty. W takim przypadku zapaleniem objęty jest tylko jeden przyczep, który został przeciążony [28].

Z przyczyn nie do końca poznanych i potencjalnie związanych z czynnikami genetycznymi pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów i innymi postaciami spondyloartropatii mają predyspozycje do rozwoju zapalenia entez. U takich pacjentów długotrwały stan zapalny może być wywołany stresem mechanicznym lub urazem. [28]. W opublikowanym w 2019r przeglądzie literatury zebrano opisy przypadków klinicznych pacjentów, u których rozwój ŁZS był bezpośrednio poprzedzony mechanicznym urazem [29]. Również kilka badań epidemiologicznych wiąże początek ŁZS z urazem [30,31]. Np. wg Thorarensena u pacjentów z łuszczycą przebycie urazu wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem rozwoju ŁZS 1.32 (95% CI 1.13 to 1.54), w przypadku urazu dotyczącego kości i stawów ryzyko wynosiło odpowiednio 1.46 (95% CI 1.04 to 2.04) i 1.50 (95% CI 1.19 to 1.90) [30]. W pracy Zhou wiązano natomiast ryzyko zapalenia stawów z charakterem wykonywanej pracy [32].

Te obserwacje kliniczne są potwierdzone przez wyniki badań na modelach zwierzęcych. Jedną z najbardziej przełomowych prac jest publikacja z Gandawy dotycząca transgenicznych myszy (TNF Δ ARE), produkujących nadmierne ilości TNF. Myszy (TNF Δ ARE) rozwijały nie tylko zapalenie stawów, ale także zapalenie w przyczepach ścięgniowych. W powyższym modelu mysim zapalenie stawów rozwinęło się tylko u tych myszy, które obciążały kończyny, natomiast grupa myszy unieruchomionych nie rozwijała przewlekłego procesu zapalnego. Ci sami badacze udowodnili, iż podwieszenie za ogon, spowalniało rozwój entezofitów [28].

Nie jest do końca jasne dlaczego pacjenci z łuszczycą i spondyloartropatiami są tak podatni na zapalenie przyczepów. Jedną z hipotez zakłada, że tolerowany poziom

obciążenia nie wywołujący zapalenia w przyczepie, jest niższy u pacjentów z łuszczycą i nawet niewielki mikrouraz indukuje stan zapalny. Podobny proces obserwowany jest w skórze pacjentów z łuszczycą i nazwany jest objawem Koebnera, w którym niewielki uraz skóry indukuje rozwój zmian zapalnych i typowe blaszki łuszczycowe. Niektóre z hipotez wiążą zwiększoną podatność na rozwój zapalenia w przyczepach z polimorfizmami w genach układu HLA oraz polimorfizmami genu kodującego receptor dla IL23, które to związane są ze zwiększoną i wydłużoną reakcją zapalną [33].

U pacjentów chorujących na łuszczycowe zapalenie stawów, w szczególności z postacią osiową, obserwuje się znacznie częstsze występowanie antygenu HLA-B27 [19]. Dodatkowo haplotyp B * 27: 05-C * 01: 02 jest silnie powiązany z wystąpieniem klinicznego zapalenia entez w łuszczycowym zapaleniu stawów [34]. Polachek i wsp. w swoim badaniu dowiedli, że występowanie zapalenia przyczepów ścięgniowych w ŁZS, potwierdzone za pomocą badania ultrasonograficznego silnie koreluje z obecnością allelu HLA-B27 [35]. Przyczyną tego może być złe składanie HLA-B27, nieprawidłowe białko może być traktowane jako „danger signal” i uruchamiać kaskadę zapalną skutkującą zwiększoną produkcją IL-23 [36]. Modele zwierzęce, badania krwi obwodowej ludzi oraz badania asocjacyjne całego genomu wykazały znaczenie IL-23 w rozwoju zapalenia stawów kręgosłupa [37].

Rola odpowiedzi wrodzonej w indukcji procesu zapalnego

Wydaje się, że w proces zapalny w przyczepach ścięgniowych zaangażowane są w dużej mierze elementy odpowiedzi wrodzonej. Jednym z potencjalnych mediatorów zapalnych jest prostaglandyna E2 (PGE2), metabolit kwasu arachidonowego wytwarzany w wyniku działania cyklooksygenazy [38]. Na uwagę zasługuje fakt, iż spondyloartropatie w tym ŁZS, dobrze odpowiadają na leczenie lekami z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), których głównym mechanizmem działania jest zahamowanie produkcji PGE2. W pracy z 2019r oceniano stężenia eikozanodiów u pacjentów z ŁZS. Okazało się, iż w surowicy pacjentów z ŁZS obserwuje się podwyższone stężenia eikozainoidów prozapalnych takich jak PGE2, HXB3 podczas gdy stężenia mediatorów wygaszających zapalenie takich jak resolwina D1 są istotnie niższe. Można więc spekulować, że u pacjentów z ŁZS dochodzi do zaburzenia naturalnego procesu wygaszania zapalenia [39].

Cytokinami istotnymi z punktu widzenia inicjacji procesu zapalnego w ŁZS są cytokiny osi Th17 czyli IL23 oraz IL17. Badania na modelach mysich wskazują, że IL23 może pełnić kluczową rolę w inicjacji procesu zapalnego. W miejscach przyczepów obserwowana jest obecność limfocytów T gama delta, posiadających receptor dla IL23. Limfocyty T stanowiące pomost między odpowiedzią wrodzoną i nabytą charakteryzują się zdolnością do wytwarzania TNF i IL17. Również limfocyty należące do subpopulacji ILC3 znajdujące się w przyczepach ścięgniowych. IL17 produkowana w przyczepach ma silne właściwości prozapalne przede wszystkim prowadząc do aktywacji i migracji neutrofilów, które przedostając się ze szpiku kostnego do przyczepu ścięgniowego, uwalniając proteazy i rodniki tlenowe prowadzą do nasilenia procesu zapalnego [40-42].

Czynnikiem transkrypcyjnym przyczyniającym się do rozwoju zapalenia przyczepu ścięgniowego jest STAT1. Niekon-

trolowana aktywacja STAT1 prowadzi do rozwoju zapalenia przyczepu i uwolnienia cytokin prozapalnych. Zejściem procesu zapalnego w zapaleniu przyczepów ścięgniastych jest przebudowa przyczepu ścięgniastego prowadząca do jego skostnienia i stworzenia entezofitu lub syndesmofitu. Proces ten najprawdopodobniej jest inicjowany przez komórki mezenchymalne, które mogą przekształcać się zarówno w chondroblasty jak i osteoblasty. Wydaje się, że kluczową cytokiną prozapalną uczestniczącą w tym procesie jest IL22 [43]. Jest ona produkowana przez limfocyty Th1, komórki NK i komórki tłuszczne. Chociaż IL22 działa głównie na komórki epitelialne może również aktywować komórki mezenchymalne. Dodatkowo PGE2 ma właściwości sprzyjające różnicowaniu w osteoblasty, natomiast TNF ma działanie antyanaboliczne, poprzez wpływ na Dickoff i sklerostynę, które hamują tworzenie kości. W tworzeniu entezofitów biorą również udział białka Wnt i BMP [44].

Narzędzia diagnostyczne przy entezopatiach

Do oceny zajęcia przyczepów ścięgniastych służy w pierwszej kolejności badanie przedmiotowe pacjenta i stwierdzenie tkliwości w miejscach występowania przyczepów ścięgniastych. W ciągu ostatnich lat stworzono kilka systemów porządkujących zajęcie entez, które znalazły zastosowanie w badaniach klinicznych leków [45,46]. Pierwsze narzędzie do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych u pacjentów obejmowało 66 punktów na ciele. [38] Z uwagi na czasochłonność zbadania tylu miejsc u pacjenta oraz niemożność zdiagnozowania zapalenia wszystkich przyczepów ścięgniastych posługując się tylko badaniem fizykalnym stworzono inne wskaźniki na podstawie wieloletnich badań i obserwacji [6,45]. Obecnie najczęściej wykorzystywane wskaźniki badające zapalenie entez to MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) i LEI (Leeds Enthesitis Index) [46,47]. Rycina 1. przedstawia

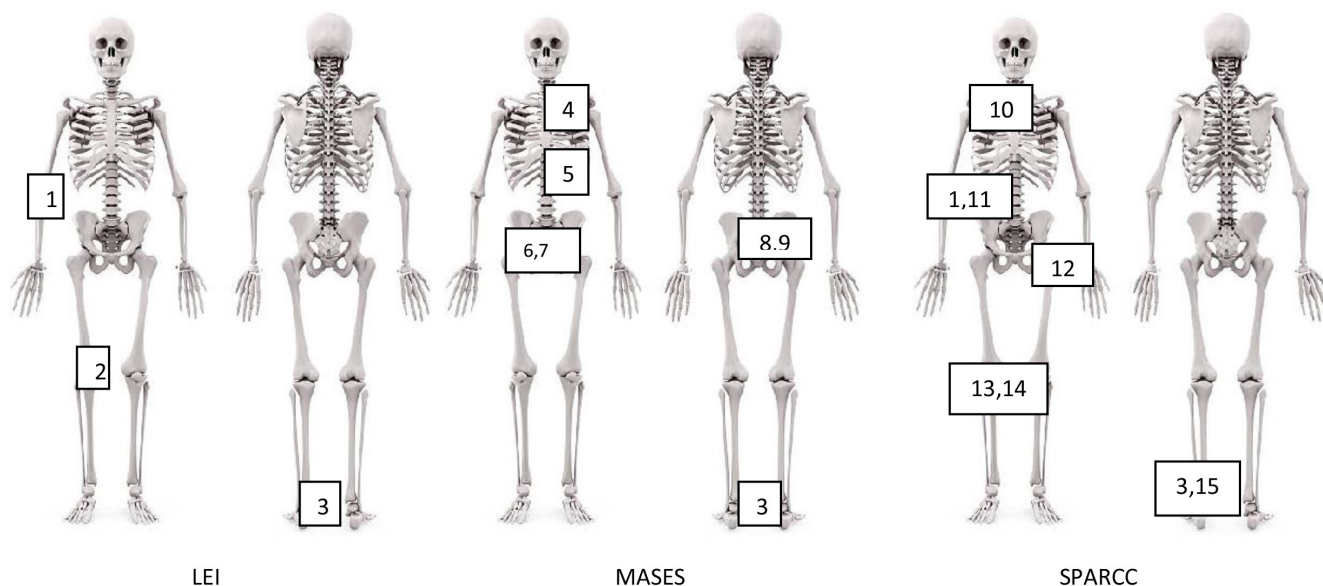
wszystkie trzy skale z zaznaczonymi przyczepami ścięgniastymi, które bada każda ze skal.

Wskaźnik SPARCC służy do oceny 8 przyczepów ścięgniastych po stronie prawej i lewej: ścięgna Achillesa, rozścięgna podszewowego, więzadła rzepki u jej podstawy, przyczepu końcowego mięśnia czworogłowego uda w miejscu wierzchołka rzepki, przyczepu mięśnia nadgrzebieniowego do kości ramiennej (w miejscu guzka większego kości ramiennej), krętarza większego oraz nadkłykcia bocznego i przysrodkowego kości ramiennej. Skala punktowa służąca ocenie czy w danym przyczepie toczy się stan zapalny wynosi 0-1, dla 0 gdy stanu zapalnego się nie stwierdza, 1 gdy występuje tkliwość i ból badanego miejsca [47]. Drugim wskaźnikiem powszechnie używanym w badaniu entezopatii jest wskaźnik MASES, obejmujący 6 symetrycznych przyczepów: staw żebrowo-chrzęstny I, staw żebrowo-chrzęstny VII, grzebień biodrowy, przedni górny kolec biodrowy, tylny górny kolec biodrowy, wyrostek kolczysty V kręgu lędźwiowego i ścięgno Achillesa. Przyczepy oceniane są w skali 1-0, gdzie 1 oznacza występowanie zapalenia przyczepu ścięgniastego, natomiast 0 oznacza brak zapalenia [48]. Trzecim wskaźnikiem stosowanym do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych jest wskaźnik LEI, obejmujący badaniem już tylko 3 miejsca na ciele pacjenta: nadkłykiec boczny kości ramiennej, przyczep ścięgna Achillesa oraz kłykiec przysrodkowy kości udowej [48].

Obrazowanie w entezopatiach

Zajęcie przyczepów ścięgniastych może czasem być skąpoobjawowe. Wykonanie badań obrazowych zwiększa czułość oceny zajęcia przyczepów ścięgniastych.

Badanie palpacyjne daje wyłącznie możliwość ocenienia tkliwości konkretnego przyczepu, nie pozwala jednoznacznie określić, czy w entezie doszło do zapalenia, czy też dolegliwości bólowe mają charakter przewlekły i związane są np. z obecnością przebudowy kostnej.



Ryc. 1.1 - Nadkłykiec boczny kości ramiennej. 2 - Kłykiec przysrodkowy kości udowej. 3 - Ścięgno Achillesa. 4 - Staw żebrowo-chrzęstny I. 5- Staw żebrowo-chrzęstny VII. 6 - Przedni górny kolec biodrowy. 7 – Grzebień biodrowy. 8 - Tylny górny kolec biodrowy. 9 - Wyrostek kolczysty V kręgu lędźwiowego. 10 - Przyczep mięśnia nadgrzebieniowego do kości ramiennej. 11 - Nadkłykiec przysrodkowy kości ramiennej. 12 - Krętarz większy. 13 - Przyczep końcowy mięśnia czworogłowego uda w miejscu wierzchołka rzepki. 14 - Więzadło rzepki u podstawy. 15 - Rozścięgno podszewowe.

Tkliwość w okolicach przyczepów ścięgnistych obserwowana jest również w zespołach uogólnionego bólu, co utrudnia diagnostykę różnicową. W przypadku zapalenia błony maziowej oprócz dolegliwości bólowych podczas badania klinicznego obserwuje się również obrzęk stawu, w przypadku entezopatii obrzęk i deformacje przyczepu są stwierdzane w zaawansowanych przypadkach, tak więc w diagnostyce konieczne są dalsze badania obrazowe (głównie badanie ultrasonograficzne i badanie rezonansem magnetycznym), mające wyższą czułość i swoistość w diagnozowaniu przyczepów ścięgnistych [49].

Metody powszechnie wykorzystywane przy diagnostyce obrazowej chorób reumatycznych to: klasyczna radiografia (RTG), tomografia komputerowa (CT), rezonans magnetyczny (RM) oraz ultrasonografia (USG). Konwencjonalne metody takie jak RTG i CT są w stanie zobrazować przewlekłe zmiany związane z zapaleniem entez, ale mają bardzo ograniczone zastosowanie we wczesnej chorobie [49].

Badania obrazowe wykonywane w przypadku zapalenia przyczepów ścięgnistych to rezonans magnetyczny i ultrasonografia. Obrazowanie radiograficzne ma na celu diagnostykę i ocenę stopnia uszkodzenia stawów, natomiast nie jest wystarczająco dokładne przy ocenie zapalenia przyczepów ścięgnistych. Dodatkowo, w badaniu rezonansu magnetycznego można wykryć obrzęk szpiku kostnego, który jest wczesnym objawem zapalenia [48].

Najbardziej powszechnie wykorzystywaną metodą diagnostyczną w przypadku zapalenia przyczepów ścięgnistych jest ultrasonografia. USG jest coraz częściej stosowane w codziennej praktyce klinicznej do celów diagnostycznych, jak i wykrywania zapalenia błony maziowej, kontrolowania zapalenia stawów i zapalenia entez. Ponadto USG jest pomocne w przypadku celowanego wprowadzania leku, za pomocą wstrzyknięć bezpośrednio w miejsce zapalenia [50,51]. W przypadku zapalenia przyczepu ścięgnistego w badaniu USG w skali szarości obserwuje się zatarcie prawidłowej struktury włókienkowej przyczepu, przyczep stawie się hipoechogeniczny, można obserwować również zmiany typu zwpanień, blizn z tkanki włóknistej oraz zmiany dotyczące okostnej (nadżerki i nadbudowy kostne). Te ostatnie zmiany obserwowane są głównie u pacjentów z długotrwałymi zapaleniami przyczepów. Za pomocą Dopplera można zaobserwować w miejscu przyczepu ścięgnistego aktywne zapalenie z obecnością waskularyzacji [52]. D'Agostino i wsp. w swojej pracy wykazali, że badanie ultrasonograficzne z Dopplerem daje ogromne możliwości diagnostyczne zapalenia przyczepów ścięgnistych. W badaniach na 164 osobach ze spondyloartropatiami wykryli entezopatie u 161 osób [53]. Marchesoni i wsp. w swoich badaniach u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i fibromialgią oceniali za pomocą USG Doppler zapalenie przyczepów ścięgnistych. U każdego pacjenta z ŁZS wykryto minimum jedno zapalenie przyczepu ścięgnistego, a u pacjentów z fibromialgią w 80% przypadków wykryto entezopatię. Zmiany zapalne, zdefiniowane jako hipoechogeniczność ścięgien przy wprowadzeniu ścięgna lub erozji kości były znacznie bardziej swoiste dla ŁZS (70%) niż fibromialgii (23%) [54]. Van der Ven i wsp. w swojej pracy udowodnili skuteczność wykrywania zapalenia przyczepów ścięgnistych u pacjentów z ŁZS, potwierdzili, że u 36% pacjentów z objawami klinicznymi entezopatii obraz USG potwierdza stan zapalny w miejscu przyczepów [19].

Badanie rezonansu całego ciała jest jedną z opcji, która pozwala na jednoczesową ocenę wielu stawów ale również licznych przyczepów ścięgnistych. Może mieć ono również istotne znaczenie w badaniach klinicznych, w sposób obiektywny oceniając wpływ badanej terapii na zapalenie przyczepów. Wg danych z badań, główne miejsca zapalenia przyczepów, to ścięgno Achillesa, rozścięgno podeszwowe, grzebień kości biodrowej, przyczep do krętarza większego oraz guzowatość kulszowej [12,22]. Badanie rezonansu całego ciała pozwala również na odrozdziwienie aktywnego zapalenia przyczepów od bólu nie związanego ze stanem zapalnym, co jest kluczowe w dalszej terapii pacjenta. W swojej pracy Poggenborg i wsp. wykonali porównanie badania klinicznego z badaniem MRI całego ciała u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i spondyloartropatiami. Ich badanie wykazało dużą skuteczność badania klinicznego w stosunku do badania obrazowego entez u badanych pacjentów [47]. Rezonans magnetyczny całego ciała umożliwia identyfikację subklinicznego zapalenia entez takich jak ścięgno Achillesa [55].

Pomimo tego, iż MRI jest uznawany za jeden z najlepszych narzędzi diagnostycznych, USG ma przewagę z uwagi na łatwość dostępu i stosunkowo niewielki koszt zakupu aparatu. Ponadto, USG pozwala na dokładną ocenę morfologiczno-strukturalną entez, a także identyfikację tworzenia się nowych kości i funkcjonalną ocenę unaczynienia z wykorzystaniem technologii Dopplera. Dodatkowo USG może być bardziej czułe niż MRI w wykrywaniu wczesnych zmian włókien entezalnych w piętach i stawach kolanowych. A co najważniejsze badanie ultrasonograficzne umożliwia ocenę w czasie rzeczywistym przez lekarza [19,56].

Leczenie zapalenia przyczepów ścięgnistych

W praktyce klinicznej leczenie zapalenia przyczepów ścięgnistych ma na celu łagodzenie objawów klinicznych, wyeliminowanie stanu zapalnego, który tocząc się w sposób niekontrolowany może prowadzić do nieodwracalnych zmian destrukcyjnych. Mimo coraz większej świadomości na temat wpływu zapaleń przyczepów ścięgnistych na jakość życia oraz związku z cięższym przebiegiem spondyloartropatii, dotychczasowo prowadzone badania kliniczne nie były zaprojektowane celem oceny wpływu leku właśnie na przyczepy ścięgniste. Większość dostępnych danych pochodzi z badań, w których ocena przyczepów była jednym z elementów oceny skuteczności badanej cząsteczki [4,8,19].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) korzystnie wpływają na ból oraz zapalenie przyczepów ścięgnistych, a także mogą spowolnić tworzenie i kostnienie przyczepów. W większości rekomendacji zalecane jest stosowanie NLPZ jako leków pierwszej linii w terapii zapalenia przyczepów ścięgnistych [57,58]. Obserwacje kliniczne sugerują, że zapalenie przyczepów ścięgnistych jest bardziej podatne na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi niż zapalenie błony maziowej, co sugeruje bardziej dominującą rolę PGE2 w zapaleniu entez. Działanie NLPZ w zapaleniu przyczepów ścięgnistych polega prawdopodobnie na hamowaniu rozszerzenia naczyń krwionośnych i hamowaniu napływu komórek ze szpiku kostnego, a także na działaniu przeciwbólowym związanym z prostaglandyną E2 [59]. Dodatkowo NLPZ hamują odpowiedź tkanek związaną z zapaleniem przyczepów ścięgnistych, ponieważ PGE2 jest silnym induktorem osteoblastów [60].

W wytycznych GRAPPA i w wytycznych EULAR, oprócz NLPZ zalecane jest rozważenie podania miejscowych glikokortykosteroidów [60,61,62]. W przypadku zapalenia przyczepów ścięgniastych żaden z klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby nie okazał się istotnie skuteczny. W kilku badaniach nie wykazano wpływu sulfasalazyny [63,64]. W badaniu TICOPA 25,7% pacjentów osiągnęło całkowite wycofanie zapalenia przyczepu po 12 tygodniach leczenia metotreksatem ale mediana zmiany wskaźnika zapalenia przyczepów wynosiła 0 [65]. W badaniu SAEM-PsA rezolucję zapalenia przyczepu obserwowano u 43% pacjentów, niestety nie było to badanie kontrolowane placebo. W badaniu tym odsetek pacjentów z całkowitym wycofaniem zapalenia przyczepu był nieistotnie statystycznie wyższy w grupie leczonej etanerceptem (53%) oraz leczonych połączeniem metotreksatu i etanerceptu (47,5%) [66].

Leki biologiczne i celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby.

Dużą nadzieją na poprawę jakości życia pacjentów z zajęciem przyczepów ścięgniastych są leki biologiczne i celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby.

Inhibitory czynnika martwicy nowotworów (TNF)

Pierwszymi lekami, które oceniano w kontekście zajęcia przyczepów były inhibitory TNF. Badanie ACCLAIM oceniało skuteczność leczenia adalimumabem w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów, jednym z ocenianych parametrów było zapalenie przyczepów ścięgniastych. Po 12 tygodniach terapii obserwowano istotną redukcję tkliwości w przyczepie ścięgniastym ścięgnięcia Achillesa z 29,9% (38 ze 127) przed włączeniem leczenia do 14,2% (18 ze 127) w 12 tygodniu. [67]. W badaniu PRESTA obserwowano poprawę u 81% pacjentów leczonych etanerceptem, poprawa w zakresie entezytu obserwowana była również w badaniu SEAM-PsA choć w badaniu tym nie było ramienia placebo. Również starsze leki blokujące TNF wykazały skuteczność w leczeniu zapalenia przyczepów. D'Agostino i wsp. w swoim badaniu potwierdzili korzystny wpływ infliksymabu na zapalenie przyczepów ścięgniastych u dwóch pacjentów ze spondyloartropatią z zapaleniami przyczepów ścięgnięcia Achillesa. Udokumentowali oni za pomocą USG wycofanie entezopatii u badanych pacjentów. U pierwszego pacjenta częściowa poprawa kliniczna była zauważalna już w 2. tygodniu po rozpoczęciu leczenia, natomiast po drugim podaniu leku w 6. tygodniu uzyskano remisję kliniczną (ból pięty oceniono na 0 w skali VAS). Badanie ultrasonograficzne przeprowadzone w 2., 6., 10. i 14. tygodniu wykazało postępujące przywracanie prawidłowej echostruktury przyczepu i zanik unaczynienia okostnej. U drugiego pacjenta już dwa dni po podaniu leku zaobserwowano wycofywanie objawów bólowych ścięgnięcia Achillesa, natomiast badanie ultrasonograficzne w 14 tygodniu po zastosowaniu leczenia wykazało całkowicie prawidłowy obraz ścięgnięcia [68]. W badaniu IMPACT, po 24 tygodniach terapii zapalenie przyczepów obserwowano u 20% osób leczonych infliksimabem w porównaniu do 37% osób w grupie placebo [69]. Skuteczny w zapaleniu przyczepów jest również golimumab (częstość zapalenia przyczepów ścięgniastych 49% w grupie leczonej golimumabem w porównaniu do 69% w grupie placebo). W badaniu RAPID-PsA obserwowano istotny spadek wskaźnika LEI u osób leczonych certolizumabem w porów-

naniu do grupy leczonej placebo, ta poprawa utrzymywała się po 4 latach badania [70].

Leki hamujące ścieżkę IL23 i IL17

Ponieważ wiemy, że IL23 i IL17 pełnią kluczową rolę w rozwoju zapalenia przyczepów w spondyloartropatiach duże nadzieje wiązało się z lekami hamującymi tą ścieżkę zapalenia.

Ustekinumab to lek hamujący IL12/IL23, hamował zapalenie przyczepów u 47% pacjentów w porównaniu do 16% osób leczonych placebo. Badanie pokazały, że ustekinumab był również skuteczny u osób, które nie odpowiedziały na wcześniejszą terapię lekami klasycznymi syntetycznymi LMPCh oraz inhibitorami TNF [71]. W badaniu ECLIPSA, które ukierunkowane było na zapalenie przyczepów ścięgniastych redukcję wskaźnika SPARCC osiągnęło 74% pacjentów w porównaniu do 41,7% pacjentów leczonych anty TNF [72]. Natomiast należy zwrócić uwagę, iż ustekinumab nie wykazuje skuteczności w przypadku postaci osiowej, co powoduje, że każdy przypadek terapii powinno się traktować indywidualnie, uwzględniając wszystkie manifestacje kliniczne ŁZS.

Szereg badań analizowało skuteczność leków hamujących IL17 w terapii zapalenia przyczepów ścięgniastych. W spulowanej analizie danych z badań FUTURE 2-5 oraz MEASURE 2 obserwowano skuteczność dawki 300mg i 150mg secukinumabu w rezolucji zapalenia przyczepów w porównaniu do grupy placebo (53,2%, 44,4% oraz 29% odpowiednio) [73]. Coates i wsp. w swoim badaniu udowodnili korzystny wpływ podawania sekukinumabu u pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów, u których występowało zapalenie przyczepów ścięgniastych w przebiegu choroby oraz takich, u których nie stwierdzono zapalenia przyczepów ścięgniastych podczas kohortowania. Pacjenci przyjmowali dawkę 300 mg i 150 mg, udowodniono, że większa dawka była bardziej skuteczna w przypadku pacjentów z cięższymi entezopatiami oraz jej działanie było szybsze niż w przypadku mniejszej dawki. Przy dawce 300 mg u 65% pacjentów zauważono znaczną poprawę w 16. tygodniu od rozpoczęcia terapii sekukinumabem [74]. Skuteczny w leczeniu zapaleń przyczepów jest również iksekizumab, co wykazano w spulowanej analizie danych z badań SPIRIT -P1 i SPIRIT-P2. W badaniu SPIRIT-H2H iksekizumab wykazał wyższą skuteczność w redukcji wskaźnika SPARCC w porównaniu do adalimumabu, nie obserwowano natomiast różnic we wskaźniku LEI [75].

Mourand i Gniadecki w swojej metaanalizie wykazali, że środki anti-TNF- α mają taką samą skuteczność jak nowe środki (ustekinumab, sekukinumab i iksekizumab) w zapaleniu stawów i zapaleniu przyczepów ścięgniastych. Przeanalizowali 18 randomizowanych badań kontrolnych, w których pacjenci mieli podawane anty-TNF- α (infliksymab, golimumab, adalimumab), anty-IL-12/23 (ustekinumab) i anty-IL-17 (sekukinumab, iksekizumab). Zarówno inhibitory TNF- α , jak i nowe leki biologiczne wykazały znaczące ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych w 24 tygodniu stosowania [76].

Inhibitory fosfodiesterazy 4-apremilast

Apremilast, należący do grupy celowanych syntetycznych LMPCh, będący inhibitorem fosfodiesterazy 4, został zatwierdzony do leczenia łuszczykowego zapalenia stawów i łuszczy. Jest lekiem o udowodnionej skuteczności

w zapaleniu entez. Apremilast hamuje wytwarzanie cytokin, biorących udział w zapaleniu przyczepów ścięgnistych, takich jak IL-17A, IL-23 i TNF81, a także ogranicza migrację neutrofilów do miejsc zapalenia, zakłócając w ten sposób kluczowe cytokiny i komórki biorące udział w zapaleniu entez [77]. W badaniu PALACE 1 - 3, odsetek osób u których doszło do wygaszenia zapalenia przyczepów po 2 latach trwania badania wyniósł 28% ale odsetek ten nie był istotnie wyższy w porównaniu do grupy placebo [78].

Inhibitory kinaz Janusowych

W spulowanej analizie danych z badań OPAL Broaden i OPAL Beyond u pacjentów leczonych tofacitinibem obserwowano wyższy odsetek rezolucji zapalenia przyczepów w porównaniu do grupy placebo, obserwowano również istotny spadek wskaźników SPARCC i LEI [79]. W badaniu filgotinibu (EQUATOR) wykazano istotny spadek wskaźnika LEI, nie obserwowano natomiast istotnych zmian w wartości wskaźnika SPARCC [80].

Leczenie przyczepów ścięgnistych w wytycznych towarzystw naukowych

Obecnie dysponujemy 3 wytycznymi: najstarszymi grupy GRAPA, wytycznymi American College of Rheumatology z 2018r oraz najnowszymi wytycznymi European League Against Rheumatism (EULAR) z 2020 [61,62].

Według wytycznych GRAPPA (2015) leczenie zapalenia przyczepów zaczynamy od stosowania NLPZ, w razie braku poprawy są leki biologiczne inhibitory TNF i inhibitory IL12/IL23, blokery IL17 ewentualnie apremilast (wytyczne nie preferowały konkretnej kolejności stosowania leków). W razie braku poprawy zalecana jest zmiana leku biologicznego. Wstrzyknięcie GKS można rozważyć indywidualnie choć brak jest mocnych dowodów skuteczności takiego postępowania. Wytyczne odnoszą się do fizykoterapii, która jest często przepisywana choć brak jest publikacji dokumentujących jej skuteczność [81].

W wytycznych amerykańskich, u pacjentów z ŁZS i dominującym zapaleniem przyczepów ścięgnistych bardziej zaleca się stosowanie NLPZ niż klasycznych LMPCh. Rekomenduje się stosowanie leków blokujących TNF, a nie klasycznych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby. Alternatywą dla anty TNF może być tofacitinib lub ewentualnie apremilast (w Polsce niedostępny). Apremilast

może być stosowany u osób, które preferują terapię lekami doustnymi lub mają nawracające infekcje i przeciwwskazania do terapii antyTNF. Mocniej zaleca się stosowanie antyTNF niż leków hamujących IL17, ale leki blokujące IL17 są bardziej preferowane niż anty IL12/IL23 (ustekinumab).

W opublikowanych miesiąc temu wytycznych europejskich lekami pierwszej linii są NLPZ i iniekcje z glikokortykosteroidów. Ponieważ syntetyczne klasyczne LMPCh są nieskuteczne w przypadku zapalenia przyczepów ścięgnistych, lekami II linii są leki biologiczne (leki blokujące TNF, IL17 oraz IL12/23). Wytyczne nie określają wyższości którejkolwiek z terapii biologicznych. Podkreślone jest natomiast, że należy starannie odróżnić zapalenie przyczepów ścięgnistych od punktowej tkliwości, która może być objawem uogólnionych zespołów bólowych. Zapalenie może być diagnozowane klinicznie (obecność obrzęku), a badania obrazowe takie jak USG i MR mogą być bardzo przydatne w celu ostatecznego potwierdzenia zapalenia przyczepu. Wytyczne EULAR podkreślają konieczność prowadzenia dalszych badań, potwierdzających skuteczność różnych leków w leczeniu zapaleń przyczepów. Wytyczne nie odnoszą się do stosowania inhibitorów JAK w leczeniu zapaleń ścięgien.

Jak widać w przypadku zapaleń przyczepów ścięgnistych mamy dużą rozbieżność w zakresie wytycznych europejskich i amerykańskich, konieczne są więc dalsze badania kliniczne. W wyborze leku należy uwzględniać również inne manifestacje kliniczne (zajęcie osiowe, zapalenie stawów, chorobę zapalną jelit), co sprawia iż każdy pacjent z zapaleniem przyczepów i spondyloartropatią powinien być traktowany indywidualnie.

Podsumowanie

Zapalenie przyczepów ścięgnistych jest cechą charakterystyczną, nierozłącznie związaną ze spondyloartropatiami zapalnymi oraz ma istotny wpływ na jakość życia pacjenta. Niestety mimo wciąż rosnącej wiedzy na temat patogenez spondyloartropatii, w dalszym ciągu wybór odpowiedniej terapii jest prawdziwym wyzwaniem wymagającym indywidualnego podejścia. Konieczne są dalsze badania kliniczne, które dostarczą wiarygodnych dowodów naukowych, dotyczących skuteczności poszczególnych grup leków, a także ocenią zasadność stosowania poszczególnych zabiegów fizykoterapeutycznych.

Piśmiennictwo

1. Araujo EG, Schett G. Enthesitis in psoriatic arthritis (Part 1): pathophysiology. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; i10-i14.
2. Benjamin M, Moriggl B, Brenner E i wsp. The "entheses organ" concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum* 2004;50:3306-13.
3. Ritchlin CT. Psoriatic Enthesitis: An Update from the GRAPPA 2013 Annual Meeting. *The Journal of Rheumatology* June 2014, 41 (6) 1220-1223.
4. Sunar I, Ataman S., Nas K. i wsp. Enthesitis and Its Relationship With Disease Activity, Functional Status, and Quality of Life in Psoriatic Arthritis: A Multi-Center Study. *Rheumatol Int*. 2020;40(2):283-294.
5. Sudol-Szopińska I, Kwiatkowska B, Prochorec-Sobieszek M. Entezopatie i zapalenie entez. Część I. Etiopatogeneza. *J Ultrason* 2015; 15: 72-84.
6. Tadros AS, Huang BK, Pathria MN. Muscle-Tendon-Enthesis Unit. *Semin Musculoskelet Radiol* 2018;22(3):263-274.
7. Benjamin M, Toumi H, Ralphs JR i wsp. Where tendons and ligaments meet bone: attachment sites ("entheses") in relation to exercise and/or mechanical load. *J Anat* 2006; 208: 471-490.
8. Tei MM, Farraro KF, Woo SLY. Ligament and Tendon Enthesis: Anatomy and Mechanics. In: *Structural Interfaces and Attachments in Biology*. Springer, New York 2013: 69-89.
9. François RJ, Braun J, Khan MA. Entheses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 255-264.
10. McGonagle D, Lories RJ, Tan AL i wsp. The concept of a "synovio-enthesal complex" and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum* 2007;56:2482-91.

11. Benjamin M, Evans EJ, Copp L. The histology of tendon attachments to bone in man. *Journal of Anatomy*. 1986;149:89–100.
12. Mander M, Simpson JM, McLellan A i wsp. Studies with an entheses index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1987; 46(3): 197–202.
13. Dudley HF. Clinical features and complications. Moll JMH ed. *Ankylosing spondylitis*. Edinburgh, London, Melbourne, New York: Churchill Livingstone, 1980: 52–68.
14. Benjamin M, Moriggl B, Brenner E i wsp. The “entheses organ” concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum* 2004;50:3306–13.
15. Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T. Enthesitis in Psoriatic Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43(3):325–34
16. D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20(3):473–86
17. Olivieri I, Barozzi L, Padula A. Enthesiopathy: clinical manifestations, imaging and treatment. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1998;12(4):665–681.
18. D'Agostino MA, Palazzi C, Olivieri I. Enteseal Involvement. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2009;27(4 Suppl 55):S50–5
19. Kaeley GS, Lih Eder L, Aydin SZ i wsp. Enthesitis: A Hallmark of Psoriatic Arthritis. *Semin Arthritis Rheum*;2018;48(1):35–43
20. Polachek A, Li S, Chandran V i wsp. Clinical Enthesitis in a Prospective Longitudinal Psoriatic Arthritis Cohort: Incidence, Prevalence, Characteristics, and Outcome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69(11):1685–1691.
21. D'Agostino MA. Enthesitis detection by ultrasound: where are we now? *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36 (Suppl. 114): S127
22. Rajesh K, Kataria DO, Lawrence H i wsp. Spondyloarthropathies. *Am Fam Physician*. 2004; 15;69(12):2853–60
23. Shih Y, Yang Y, Lin C i wsp. Enthesitis-related arthritis is the most common category of juvenile idiopathic arthritis in Taiwan and presents persistent active disease. *Pediatric Rheumatology*; 2019; 17:58
24. Gladman DD, Pahman P. Psoriatic arthritis. In: Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2001:1071–80.
25. McGonagle, D, Tan, AL, Watad, A i wsp. Pathophysiology, assessment and treatment of psoriatic dactylitis. *Nature Reviews Rheumatology*;2019;15 (2):113–122.
26. Sunar I, Ataman S, Nas K i wsp. Enthesitis and Its Relationship With Disease Activity, Functional Status, and Quality of Life in Psoriatic Arthritis: A Multi-Center Study. *Rheumatol Int*;2020 Feb;40(2):283–294.
27. Koppikar S, Eder L. The management of enthesitis in clinical practice. *Current Opinion in Rheumatology*; 2020; 32(4), 380–386.
28. Lopez-Medina C, Molto A, Dougados M. Peripheral manifestations in spondyloarthritis and their effect: an ancillary analysis of the ASAS-COMOSPAS study. *J Rheumatol* 2019; 47:211 – 217.
29. Pomorska E, Lewandowska-Polak A, Makowska JS. Psoriatic arthritis – can trauma cause the inflammation. *Alergia Astma Immunologia* 2019, 24 (3): 137–142.
30. Thorarensen SM, Lu N, Ogdie A i wsp. Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):521–525.
31. Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CE i wsp. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(5):672–6.
32. Zhou W, Chandran V, Cook R i wsp. The association between occupational-related mechanical stress and radiographic damage in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(4):638–643.
33. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis —beyond the MHC. *Nat. Rev. Rheumatol*; 2012; 8, 296–304.
34. Haroon M, FitzGerald O. Psoriatic arthritis: complexities, comorbidities and implications for the clinic. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:405–16.
35. Polachek A, Cook RJ, Chandran V i wsp. The association between HLA genetic susceptibility markers and sonographic enthesitis in psoriatic arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum* 2016;68(Suppl 10).
36. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Enthesitis: new insights into pathogenesis, diagnostic modalities, and treatment. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:312–22.
37. Sieper J, Poddubnyy D, Miossec P. The IL-23-IL-17 Pathway as a Therapeutic Target in Axial Spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(12):747–757.
38. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*;2007; 448,427–434.
39. Coras R, Kavanaugh A, Boyd T i wsp. Pro- And Anti-Inflammatory Eicosanoids in Psoriatic Arthritis. *Metabolomics* ;2019 Apr 19;15(4):65.
40. Paulissen SM, van Hamburg JP, Davelaar N i wsp. Synovial fibroblasts directly induce Th17 pathogenicity via the cyclooxygenase/prostaglandin E2 pathway, independent of IL-23. *J. Immunol*; 2013; 191, 1364–1372.
41. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B. , Turner SP i wsp. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4–CD8– enteseal resident T cells. *Nat. Med*; 2012;18, 1069–1076.
42. van Hamburg JP, Asmawidjaja PS, Davelaar N, i wsp. Th17 cells, but not Th1 cells, from patients with early rheumatoid arthritis are potent inducers of matrix metalloproteinases and proinflammatory cytokines upon synovial fibroblast interaction, including autocrine interleukin-17A production. *Arthritis Rheum*.2011; 63, 73–83.
43. De Wilde K, Martens A, Lambrecht S. i wsp. A20 inhibition of STAT1 expression in myeloid cells: a novel endogenous regulatory mechanism preventing development of enthesitis. *Ann. Rheum. Dis*. 76, 585–592 (2017).
44. Chijimatsu R, Taku Saito T. Mechanisms of Synovial Joint and Articular Cartilage Development. *Cell Mol Life Sci*;2019 Oct;76(20):3939–3952.
45. Gorman JD, Sack KE, Davis JC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*.; 2002;346:1349–56.
46. Palominos PE, de Campos APB, Ribeiro SLE i wsp. Correlation of Enthesitis Indices With Disease Activity and Function in Axial and Peripheral Spondyloarthritis: A Cross-Sectional Study Comparing MASES, SPARCC and LEI. *Adv Rheumatol*;2019;17;59(1):23
47. Mease PJ, Van den Bosch F, Sieper J i wsp. Performance of 3 Enthesitis Indices in Patients With Peripheral Spondyloarthritis During Treatment With Adalimumab. *J Rheumatol*; 2017;44(5):599–608.
48. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis, *Arthritis care and research*;2011;63; 64–85.
49. Eshed I, Bollow M, McGonagle D i wsp. MRI of Enthesitis of the Appendicular Skeleton in Spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*; 2007;66(12):1553–9.
50. Sturrock RD. Clinical utility of ultrasonography in spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 11: 317–20.
51. Kane D. The role of ultrasound in the diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2005; 7: 319–24.
52. D'Agostino MA Enthesitis detection by ultrasound: where are we now? *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36 (Suppl. 114): S128–S130.
53. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C i wsp. Assessment of peripheral enthesitis in the spondyloarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2003;48:523–33.
54. Marchesoni A, De Lucia O, Rotunno L i wsp. Enteseal power Doppler ultrasonography: a comparison of psoriatic arthritis and fibromyalgia. *J Rheumatol Suppl*. 2012; 89:29–31.

55. Poggenborg RP, Iris Eshed I, Østergaard M. Enthesitis in patients with psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis and healthy subjects assessed by 'head-to-toe' whole-body MRI and clinical examination. *Ann Rheum Dis*; 2015;74(5):823-9.
56. Patil P, Dasgupta B. Role of diagnostic ultrasound in the assessment of musculoskeletal diseases *Ther Adv Musculoskelet Dis*; 4;2012; 341-355
57. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ i wsp. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68:1060 – 1071.
58. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R i wsp. 2016 update of the ASAS- EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:978 – 991.34.
59. Mouterde G, Aegerter P, Correas JM i wsp. Value of contrast-enhanced ultrasonography for the detection and quantification of enthesitis vascularization in patients with spondyloarthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*;2014; 66,131–138.
60. Elmamoun M, Eraso M, Anderson M. International League of Associations for Rheumatology Recommendations for the Management of Psoriatic Arthritis in Resource-Poor Settings. *Clin Rheumatol*. 2020 Jun;39(6):1839-1850
61. Kavanaugh A, Coates LC, van der Windt DA i wsp. GRAPPA Treatment Recommendations: Updates and Methods. *J Rheumatol Suppl*. 2020;96:41-45
62. Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic Arthritis. *F1000Res*;2019;20;8: F1000 Faculty Rev-1665.
63. Genc H, Cakit BD, Nacir B i wsp. The Effects of Sulfasalazine Treatment on Enthesal Abnormalities of Inflammatory Rheumatic Diseases. *Clin Rheumatol*; 2007;26(7):1104-10
64. Song IH, Hermann K, Haibel H. Effects of Etanercept Versus Sulfasalazine in Early Axial Spondyloarthritis on Active Inflammatory Lesions as Detected by Whole-Body MRI (ESTHER): A 48-week Randomised Controlled Trial. *Ann Rheum Dis*; 2011;70(4):590-6.
65. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol*. 2016;43(2):356-61.
66. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(7):1112-1124.
67. Gladman DD. Responses to Adalimumab in Patients With Active Psoriatic Arthritis Who Have Not Adequately Responded to Prior Therapy: Effectiveness and Safety Results From an Open-Label Study. *J Rheumatol*; 2010;37(9):1898-906.
68. D'Agostino MA, Breban M, Said-Nahal R i wsp. Refractory heel pain in spondylarthropathy: a spectacular response to infliximab documented by ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 840-1.
69. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B. 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 Apr;52(4):1227-36.
70. Esposito M, Carubbi F, Giunta A i wsp. Certolizumab Pegol for the Treatment of Psoriatic Arthritis and Plaque Psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Feb;16(2):119-128.
71. Cafaro G, McInnes IB. Psoriatic Arthritis: Tissue-Directed Inflammation? *Clin Rheumatol*; 2018;37(4):859-868.
72. Araujo EG, Englbrecht M, Hoepken S. Effects of Ustekinumab Versus Tumor Necrosis Factor Inhibition on Enthesitis: Results From the Enthesial Clearance in Psoriatic Arthritis (ECLIPSA) Study. *Semin Arthritis Rheum*; 2019;48(4):632-637.
73. Orbai AM, McInnes IB, Coates LC. Effect of Secukinumab on the Different GRAPPA-OMERACT Core Domains in Psoriatic Arthritis: A Pooled Analysis of 2049 Patients. *J Rheumatol*. 2020; 1;47(6):854-864.
74. Coates LC, Wallman JK, McGonagle D. Secukinumab Efficacy on Resolution of Enthesitis in Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *Arthritis Res Ther*; 2019 Dec 4;21(1):266.
75. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F. A Head-To-Head Comparison of the Efficacy and Safety of Ixekizumab and Adalimumab in biological-naïve Patients With Active Psoriatic Arthritis: 24-week Results of a Randomised, Open-Label, Blinded-Assessor Trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):123-131.
76. Mourad A, Gniadecki R. Treatment of Dactylitis and Enthesitis in Psoriatic Arthritis with Biologic Agents: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*; 2020 Jan;47(1):59-65
77. Schafer PH, Parton A, Capone L i wsp. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal*;2014;26, 2016–2029.
78. Gladman DD, Kavanaugh A, Gómez-Reino JJ. Therapeutic Benefit of Apremilast on Enthesitis and Dactylitis in Patients With Psoriatic Arthritis: A Pooled Analysis of the PALACE 1-3 Studies. *RMD Open*;2018;27;4(1):e000669.
79. Gladman DD, Charles-Schoeman C, McInnes JB. Changes in Lipid Levels and Incidence of Cardiovascular Events Following Tofacitinib Treatment in Patients With Psoriatic Arthritis: A Pooled Analysis Across Phase III and Long-Term Extension Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(10):1387-1395.
80. Mease PJ, Palmer JB, Liu M i wsp. Influence of axial involvement on clinical characteristics of psoriatic arthritis: analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol* 2018; 45:1389 – 1396.
81. Elmamoun M, Eraso M, Anderson M i wsp. International League of Associations for Rheumatology Recommendations for the Management of Psoriatic Arthritis in Resource-Poor Settings. *Clin Rheumatol*. 2020;39(6):1839-1850.