

Μαθαίνοντας να αναγνωρίζουμε έγκαιρα την Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα

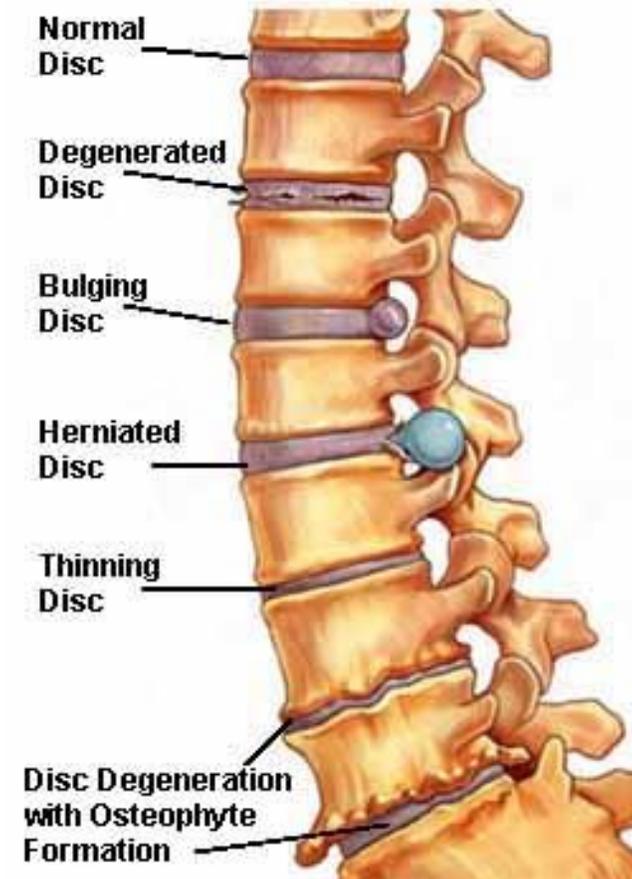
ΚΑΤΕΡΙΝΑ ΚΑΤΣΑΛΗΡΑ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

Αθήνα 10/3/2018

Ο συνηθέστερος τύπος σπονδυλικού πόνου (97%) είναι ο μηχανικός πόνος

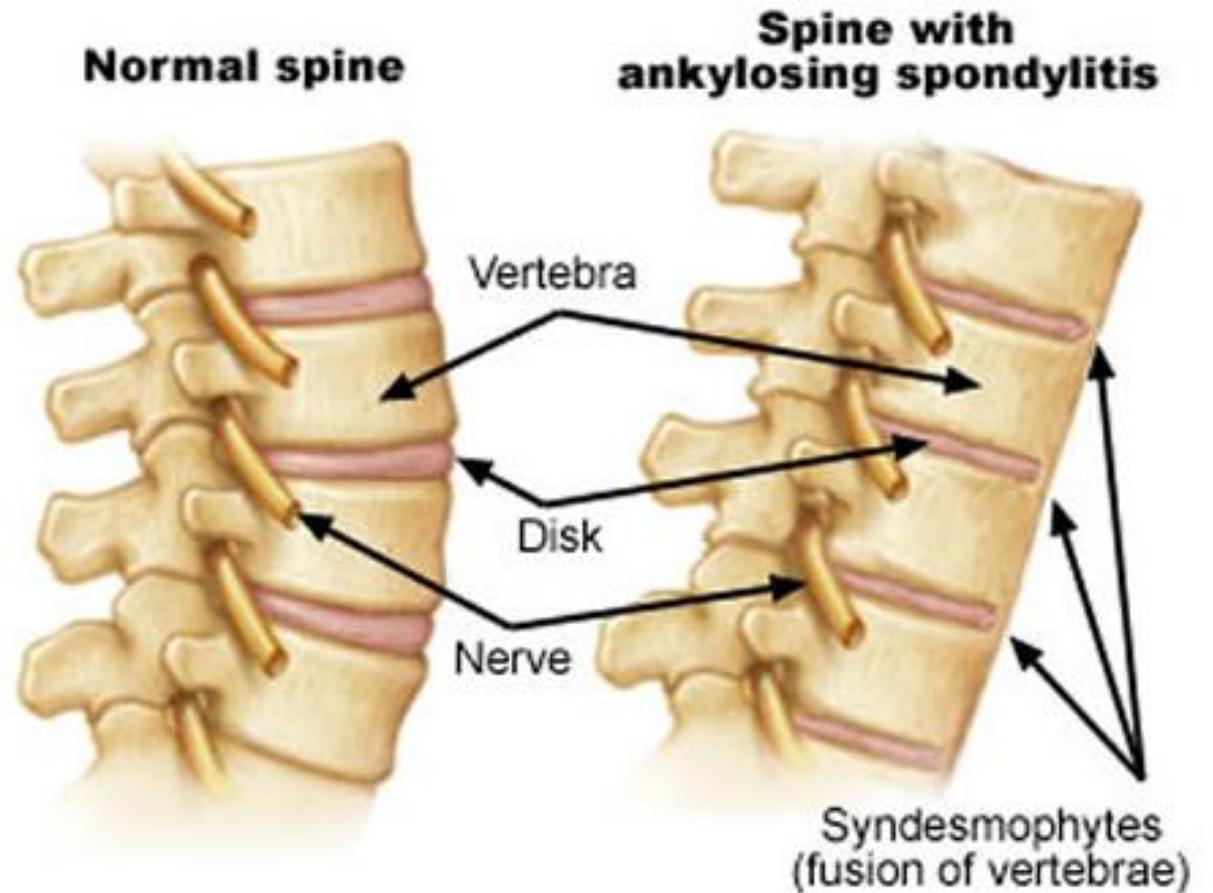
- 58%-84% των ανθρώπων θα έχουν τουλάχιστον 1 επεισόδιο οσφυαλγίας
- Αίτια μηχανικού τύπου οσφυαλγίας
 - Μυοσυνδεσμική θλάση
 - Οστεοαρθρίτιδα ΣΣ
 - Δισκοπάθεια
 - Σπονδυλολίσθηση
 - Στένωση σπονδυλικού σωλήνα
 - Οστεοπορωτικό κάταγμα

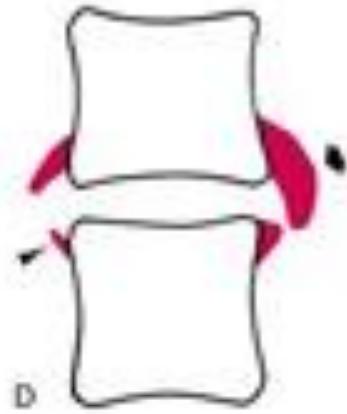
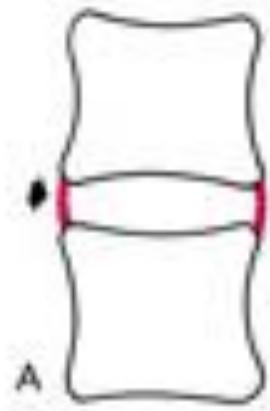
Examples of Disc Problems



Τι είναι

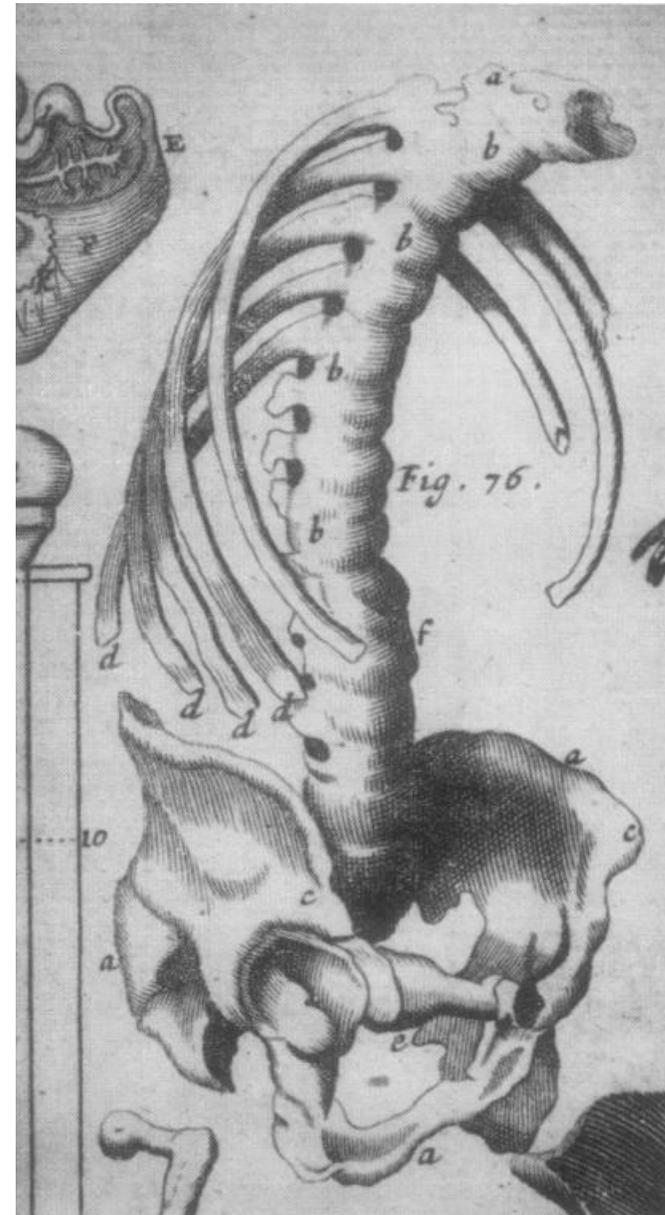
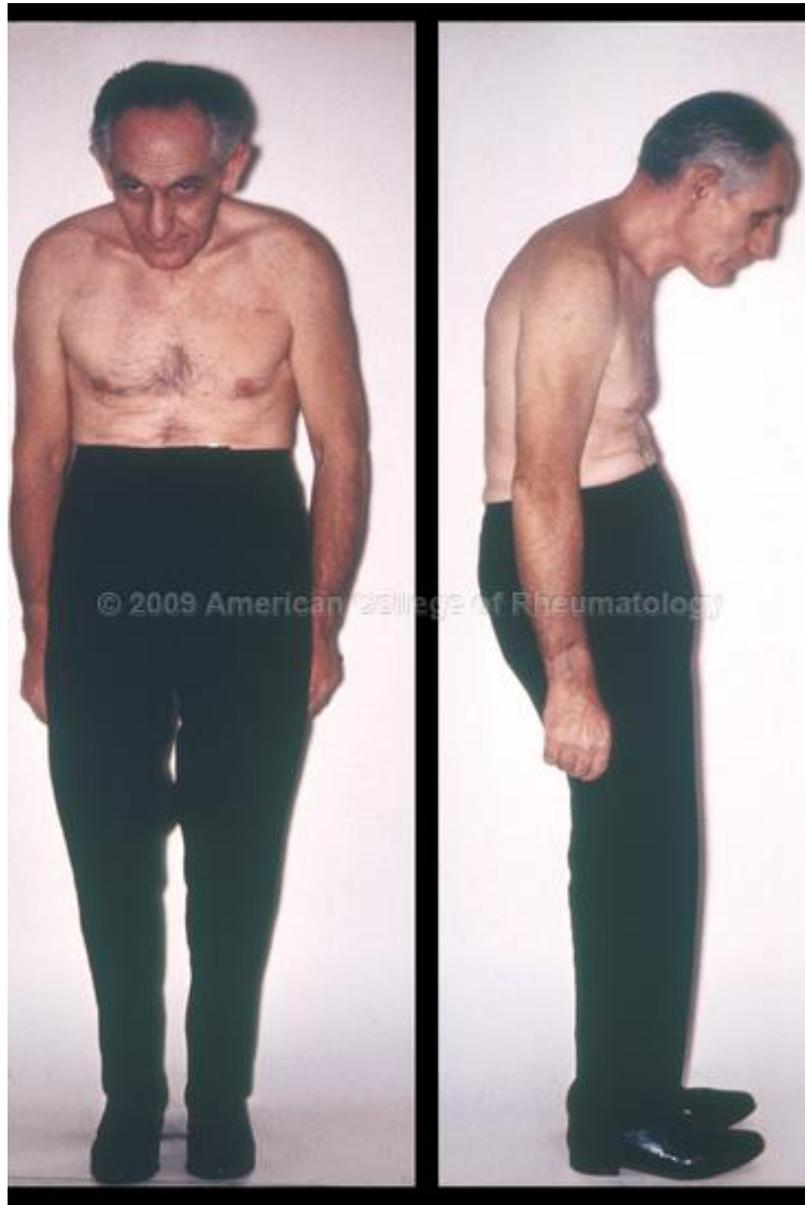
- Μακροχρόνια νόσος που προκαλεί φλεγμονή των αρθρώσεων μεταξύ σπονδύλων και των αρθρώσεων μεταξύ σπονδυλικής στήλης και πυέλου, καθώς επίσης και άλλων μεγάλων αρθρώσεων
- Χαρακτηρίζεται από φλεγμονή γύρω από την την έκφυση του συνδέσμου στο οστόν (που ονομάζεται ένθεση)
- Εκδηλώνεται κυρίως με δυσκαμψία & πόνο στην θωρακοσφυϊκή περιοχή και τελικά προκαλεί τη σύντηξη των προσβεβλημένων σπονδύλων





https://www.youtube.com/watch?v=Att_kx7y8dl

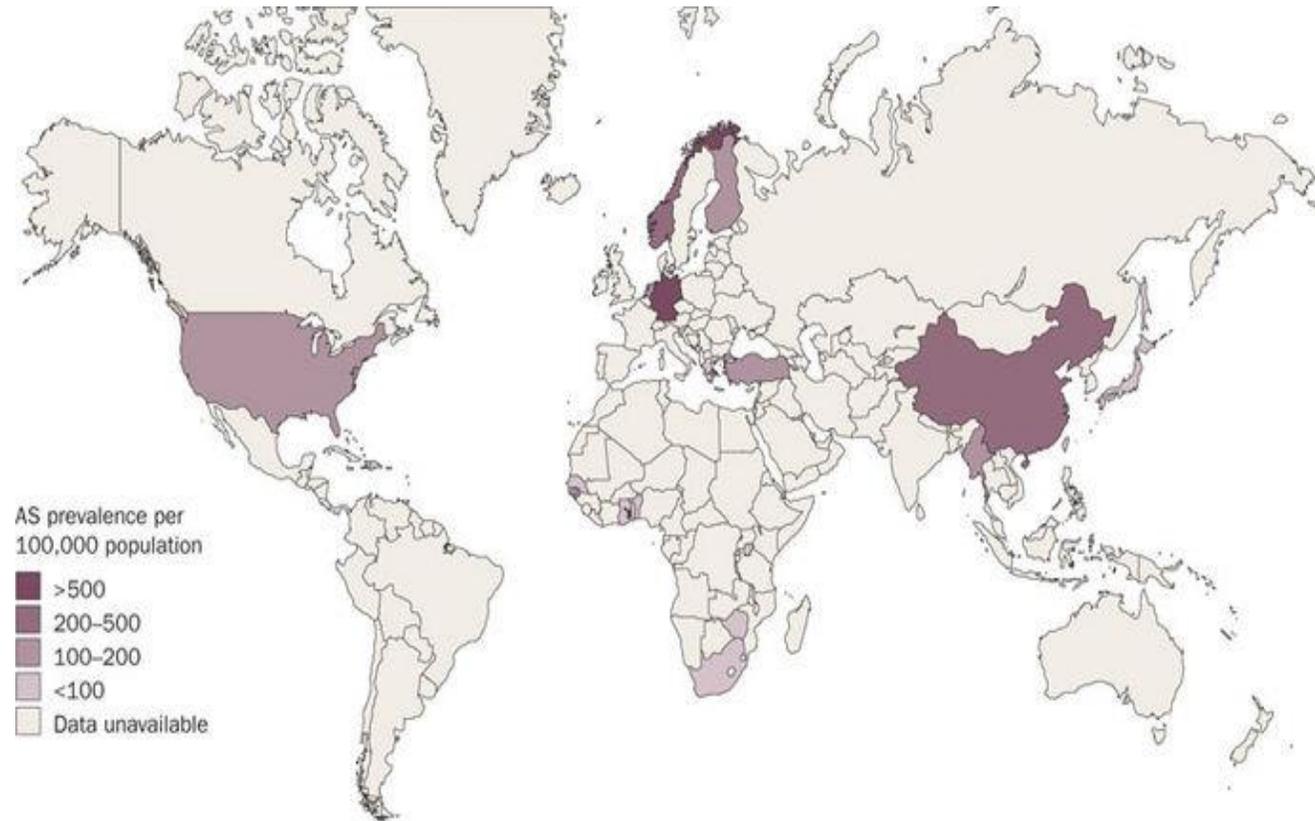




Σκελετός με αλλοιώσεις ΑΣ που περιγράφηκε από τον Bernard Connor το 1695

Επιδημιολογία

- ✓ Προσβάλλει ~ **0,5-1,9%** του παγκόσμιου πληθυσμού
- ✓ Συναντάται στους άντρες με τουλάχιστον **3 φορές** μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με τις γυναίκες
- ✓ Στις γυναίκες είναι συχνότερη η προσβολή της ΑΜΣΣ και των περιφερικών αρθρώσεων, ενώ και οι ακτινολογικές αλλοιώσεις είναι ηπιότερες
- ✓ Συνηθέστερα εκδηλώνεται στις ηλικίες μεταξύ **15-40 ετών**
- ✓ Εκδηλώνεται με μεγαλύτερη συχνότητα στους Καυκάσιους παγκοσμίως
- ✓ Καθυστέρηση της διάγνωσης κατά **10 χρόνια**



Επίπτωση και Επιπολασμός της ΑΣ: Ελλάδα

Clin Rheumatol (2005) 24: 583–589
DOI 10.1007/s10067-005-1106-9

ORIGINAL ARTICLE

P. Trontzas · A. Andrianakos · S. Miyakis
K. Pantelidou · E. Vafiadou
V. Garantziotou · C. Voudouris

Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study

- 8740 άτομα
- Επίπτωση σπονδυλαρθρίτιδας 0,49%
- Άνδρες (0,83%), Γυναίκες (0,15%)
- ΑΣ (50,7%), ΨΑ (34.8%)

males (0.83%) compared to females (0.15%) in the total 6.1:1 in AS and 4.8:1 in PsA. The prevalence_{asa} of PsA

Επίπτωση και Επιπολασμός της ΑΣ: Ελλάδα

Clin Rheumatol (2005) 24: 583–589
DOI 10.1007/s10067-005-1106-9

ORIGINAL ARTICLE

P. Trontzas · A. Andrianakos · S. Miyakis
K. Pantelidou · E. Vafiadou
V. Garantziotou · C. Voudouris

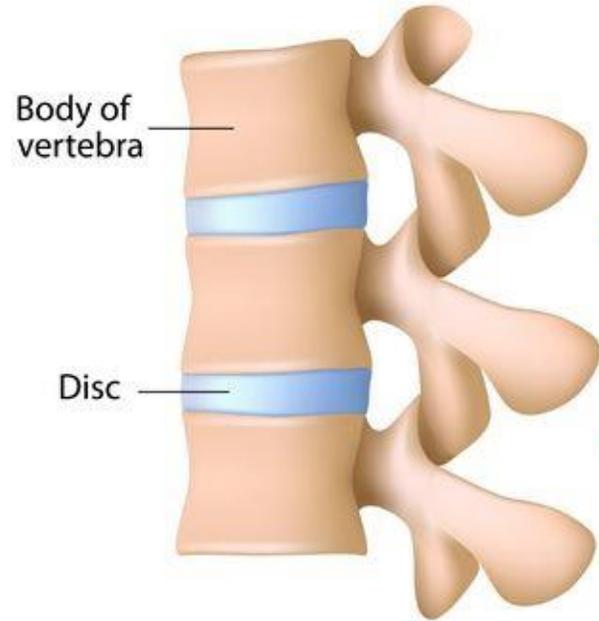
Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study

SpA with axial involvement (sacroiliitis and/or inflammatory spinal pain) in the study population was

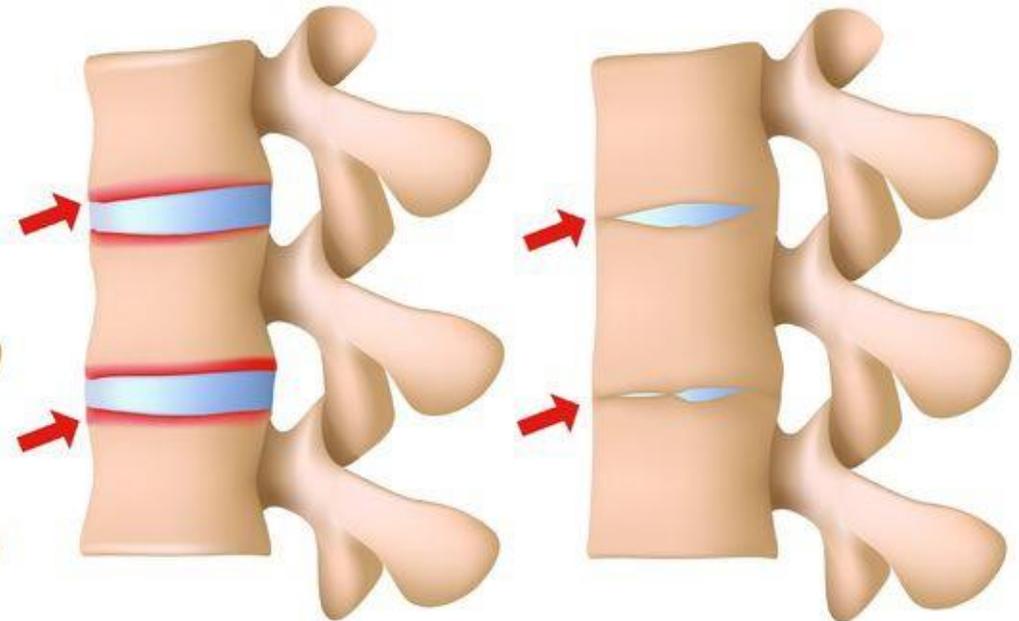
- ΑΣ με αξονική προσβολή (0,34%)
- Ιερολαγονίτιδα σε όλους τους ΑΣ και στο 39,8% των ΨΑ
- 59,5% των ΑΣ είχαν προσβολή περιφερικών αρθρώσεων

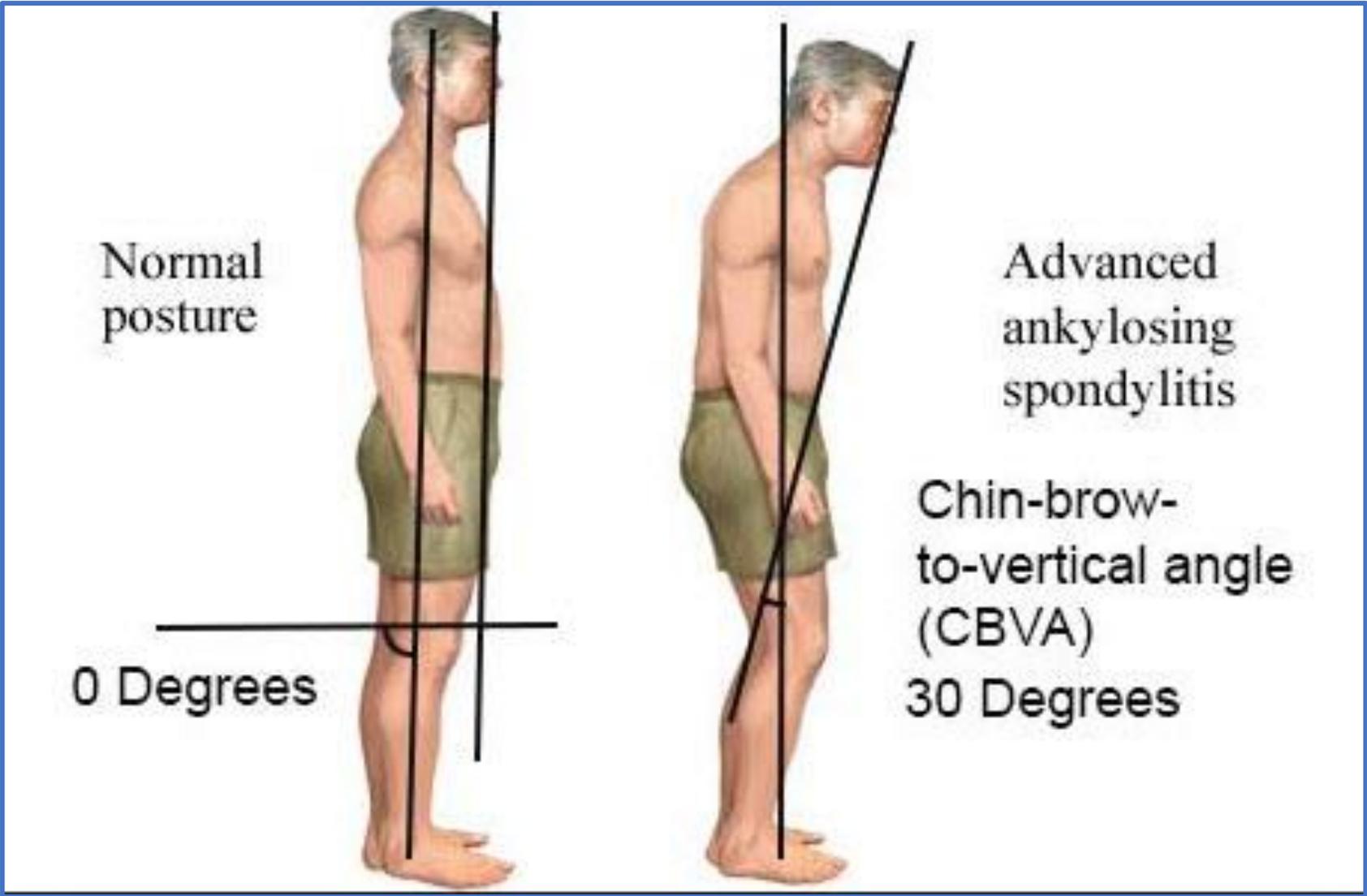
showed a pattern of asymmetric oligoarthritis in 40.6% patients, of symmetric polyarthritis (rheumatoid-like) in 25.4%, and of distal interphalangeal joints in 29.6%.

Healthy spine



Ankylosing spondylitis





Normal posture

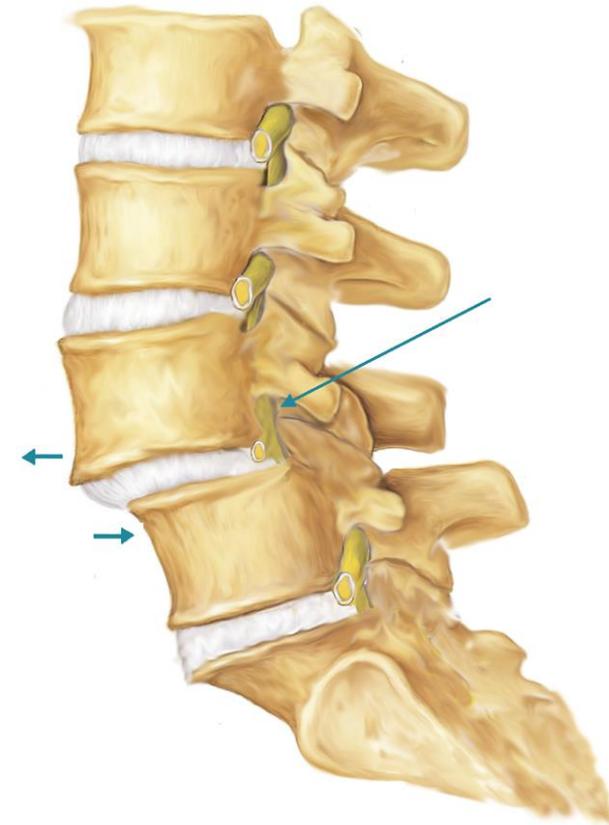
0 Degrees

Advanced ankylosing spondylitis

Chin-brow-to-vertical angle (CBVA)
30 Degrees

Μηχανικός σπονδυλικός πόνος

- Έχει αιφνίδια έναρξη
- Δε διαρκεί πάνω από 3 μήνες
- Επιδεινώνεται με τη σωματική δραστηριότητα
- Έχει βραχεία πρωινή δυσκαμψία (<30')



Ο φλεγμονώδης σπονδυλικός πόνος (> 2 ευρήματα....)

- Ηλικία < 45 ετών, διάρκεια > 3 μήνες
- Χειροτερεύει με την ανάπαυση, Βελτιώνεται με την άσκηση
- Βαθμιαία εμφάνιση
- Είναι εντονότερος τη νύκτα και μπορεί να ξυπνάει τον ασθενή από τον ύπνο (ειδικά τις πρωινές ώρες)
- Συνοδεύεται από πρωινή δυσκαμψία στη μέση, δηλ. ο ασθενής παρουσιάζει δυσκολία στο σκύψιμο το πρωί καθώς σηκώνεται από το κρεβάτι του (πάνω απο μισή ώρα)
- Ο πόνος επεκτείνεται προς την οπίσθια επιφάνεια των μηρών, αλλά ποτέ κάτω από τα γόνατα
- Ευαισθησία στη πίεση των ιερολαγονίων αρθρώσεων (πίεση στο ιερό οστούν)

Κλινική εικόνα

Σκελετικές εκδηλώσεις

- **Φλεγμονώδης σπονδυλικός πόνος**
 - Περιορισμός κινητικότητας
 - Αγκύλωση
- Περιφερική αρθρίτιδα
 - Ώμοι, ισχίο
- Ενθεσίτιδα
 - Αχίλλειος, πελματιαία απονεύρωση

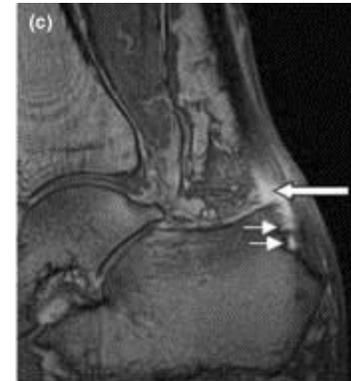
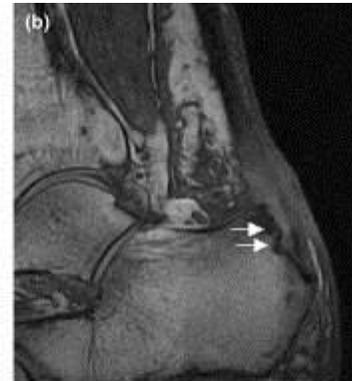
Εξωσκελετικές εκδηλώσεις

- Οφθαλμοί
 - Οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα
- Γαστρεντερικό
 - Ελκώδης κολίτιδα, ν. Crohn
- Δέρμα
 - Ψωρίαση
- Κυκλοφορικό
 - Αορτική ανεπάρκεια
 - Διαταραχές αγωγιμότητας
 - Μυοκαρδιοπάθεια

ΕΝΘΕΣΙΤΙΔΑ



© www.rheumtext.com - Hochberg et al (eds)



Arthritis Research & Therapy

Κλινική εικόνα



Περιφερική αρθρίτιδα



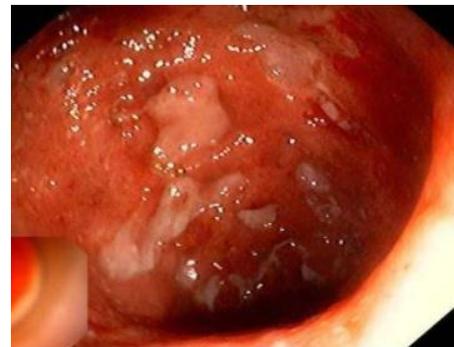
Δακτυλίτιδα



Πρόσθια ραγοειδίτιδα



Ενθεσίτιδα αχιλλείου



N. Crohn



Ψωρίαση

ΕΝΘΕΣΙΤΙΔΑ



© www.rheumtext.com - Hochberg et al (eds)



Ο ρόλος της ένθεσης στη θεραπεία της ΑΣ

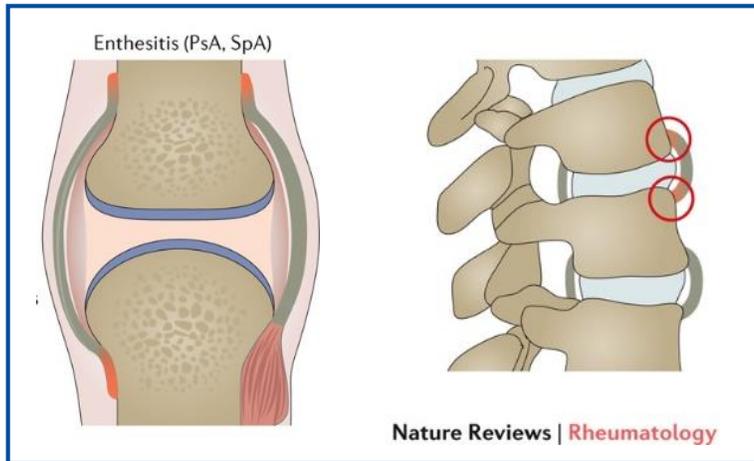
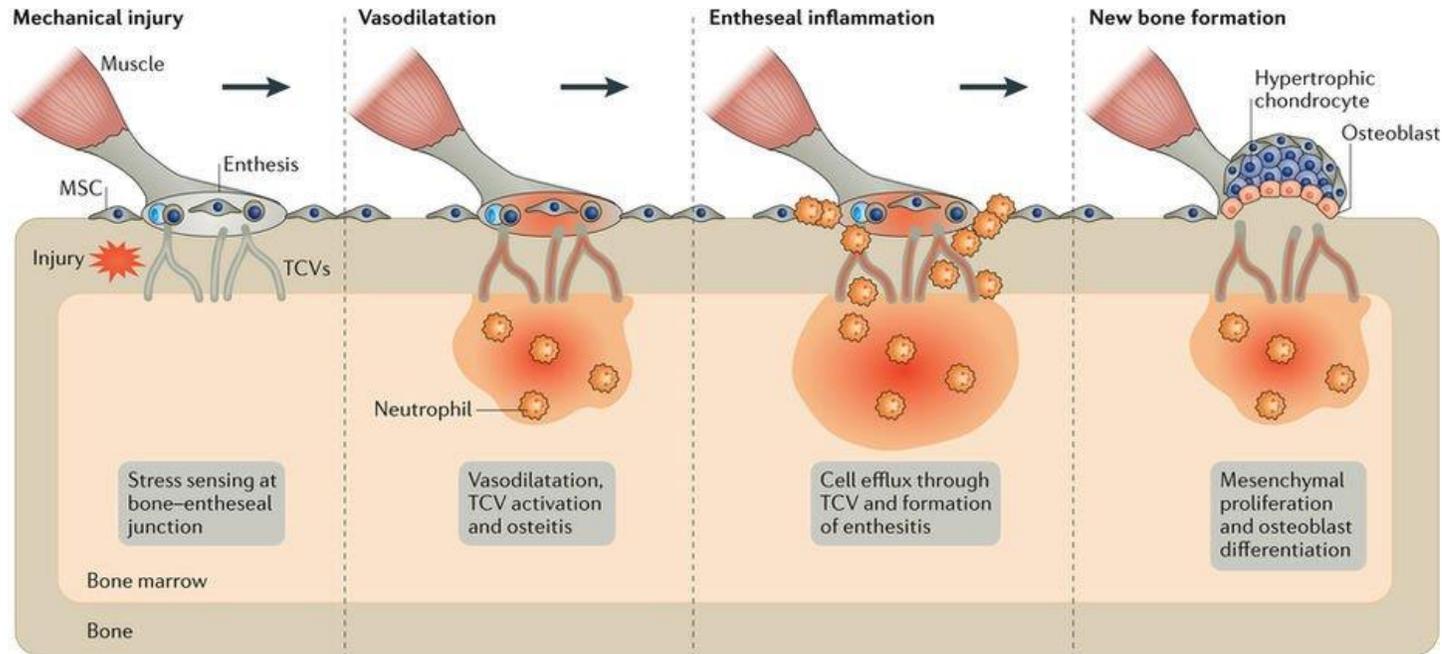


Table 1 | Comparison of the features of enthesitis and synovitis

Feature	Enthesitis (PsA and SpA)	Synovitis (RA)
Anatomical localization	Extra-articular	Intra-articular
Tissue composition	Fibrocartilage	Synovial membrane
Mechanical trigger	+++	+
Aetiopathogenesis	Danger response	Autoimmunity
Resident immune cells	$\gamma\delta$ T cells, type 3 innate lymphoid cells	Tissue-resident macrophages
Resident non-immune cells	Periosteal and fibrocartilage MSCs	Fibroblast-like synoviocytes
Type of immune activation	Innate (mostly polymorphonuclear neutrophils)	Mixed
Genetic associations	MHC class I genes, <i>IL23R</i>	MHC class II genes
Clinical symptoms	Pain	Pain, swelling
Pre-clinical phase	Subclinical enthesitis	Autoantibodies, tenosynovitis
Bone marrow involvement	+++	+
New bone formation	+++	-
PGE2 dependence	+++	+
Clinical effect of methotrexate	-	++
IL-17-IL-23 dependence	+++	+
IL-6 dependence	-	+++
TNF dependence	+++	+++
Associated organs	Gut, skin	Lungs

-, absent; +, minor; ++, moderate; +++, strong; MSC, mesenchymal stem cell; PGE2, prostaglandin E2; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; SpA, spondyloarthritis-

Τα στάδια της φλεγμονής στις ενθέσεις στις ΣΠΑ



Nature Reviews | Rheumatology

Σε μια τυπική ένθεση, ο τένοντας εισέρχεται στο οστό, το οποίο χαρακτηρίζεται από έναν μεγάλο αριθμό μικροαγγείων (TCVs)

Οι ενθέσεις υπόκεινται σε μεγάλη μηχανική καταπόνηση, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των μικροαγγείων και τη δημιουργία φλεγμονής

Η διαστολή των μικροαγγείων διευκολύνει την εκροή των ανοσοκυττάρων από το περιγεννητικό μυελό του οστού προς την ένθεση

Αυξημένα επίπεδα ανοσοκυττάρων που απελευθερώνουν φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η IL-17A, οδηγούν στον πολλαπλασιασμό των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων στην θέση ένθεσης

Διάγνωση

- **Κλινική υποψία**

- Φλεγμονώδης σπονδυλικός πόνος
- Περιφερικές σκελετικές εκδηλώσεις
- Εκδηλώσεις από όργανα και συστήματα συμβατά με σπονδυλαρθρίτιδα

- **Εργαστηριακά**

- Αύξηση δεικτών φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP)
- [HLA B27]
- IgM ρευματοειδής παράγοντας

- **Απεικονιστικά**

- Ακτινογραφία
- MRI
- Μυοσκελετικός υπέρηχος

- **Δοκιμασίες**

1. Τροποποιημένο Shober's test
2. Κάμψη οσφύος
3. Θωρακική έκπτυξη
4. Στροφή αυχενικής μοίρας ΣΣ
5. Απαγωγή ισχίου
6. Απόσταση τράγου-τοίχου

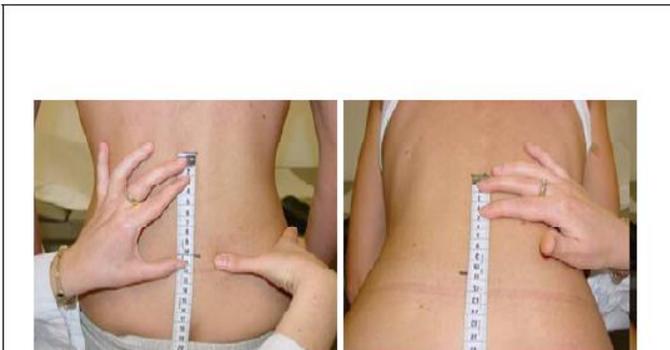
BASFI

Ημερομηνία: .../.../...

Σημειώστε με μια κάθετη γραμμή την ικανότητά σας να πραγματοποιείτε τα παρακάτω κατά την τελευταία εβδομάδα

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: ΒΟΗΘΗΜΑ ΕΙΝΑΙ ΚΑΘΕ ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΒΟΗΘΑ ΝΑ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΜΙΑ ΠΡΑΞΗ.

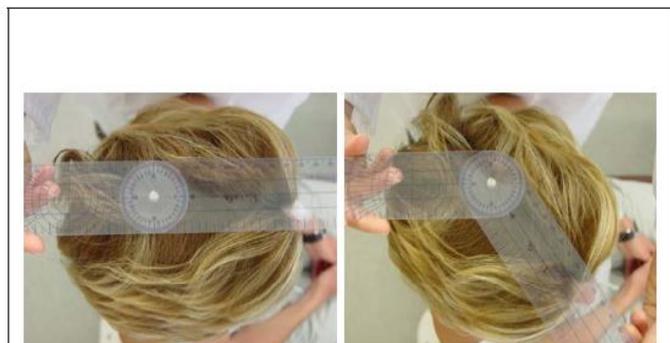
1. Να βάλετε την κάλτσα ή το καλτσόν χωρίς βοήθεια ή βοήθημα (π.χ. λαβή για κάλτσες).
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Εύκολα _____ Δύσκολα _____
2. Να ακύψετε εμπρός με τη μέση για να πιάσετε ένα μολύβι από το πάτωμα χωρίς βοήθημα.
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Εύκολα _____ Δύσκολα _____
3. Να φτάσετε ένα ψηλό ράφι χωρίς βοήθεια ή βοήθημα.
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Εύκολα _____ Δύσκολα _____
4. Να σηκωθείτε από καρέκλα χωρίς μπράτσα χωρίς να χρησιμοποιήσετε τα χέρια σας ή άλλη βοήθεια.
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Εύκολα _____ Δύσκολα _____
5. Να σηκωθείτε από το πάτωμα ενώ είστε ξαπλωμένος/η με την πλάτη χωρίς βοήθεια.
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Εύκολα _____ Δύσκολα _____
6. Να σταθείτε σε όρθια στάση (χωρίς στήριγμα) επί 10 λεπτά χωρίς να νιώσετε δυσφορία.
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Εύκολα _____ Δύσκολα _____
7. Να ανεβείτε 12-15 σκαλοπάτια χωρίς να χρειαστεί να πιαστείτε από την κουπαστή ή να χρησιμοποιήσετε κάποιο βοήθημα (ένα πόδι σε κάθε σκαλί).
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Εύκολα _____ Δύσκολα _____
8. Να κοιτάξετε πίσω από τον ώμο σας χωρίς να γυρίσετε το σώμα σας.
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Εύκολα _____ Δύσκολα _____
9. Να κάνετε δραστηριότητες που απαιτούν φυσική κατάσταση (π.χ. ασκήσεις φυσιοθεραπείας, κηπουρική, αθλήματα).
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Εύκολα _____ Δύσκολα _____
10. Να πραγματοποιήσετε τις δραστηριότητες μιας ολόκληρης ημέρας στο σπίτι ή στην δουλειά.
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Εύκολα _____ Δύσκολα _____



eular 62 Spinal mobility: lumbar flexion [modified Schober's test]



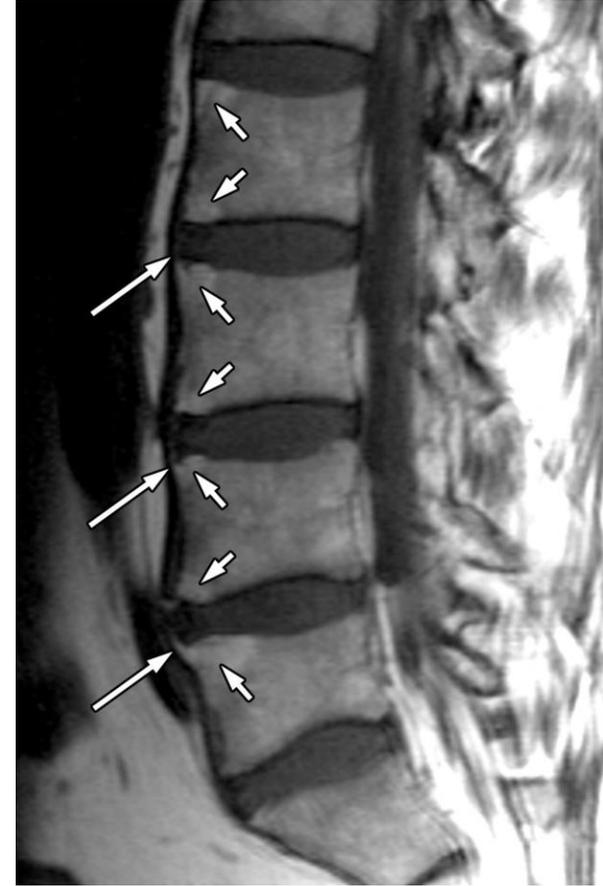
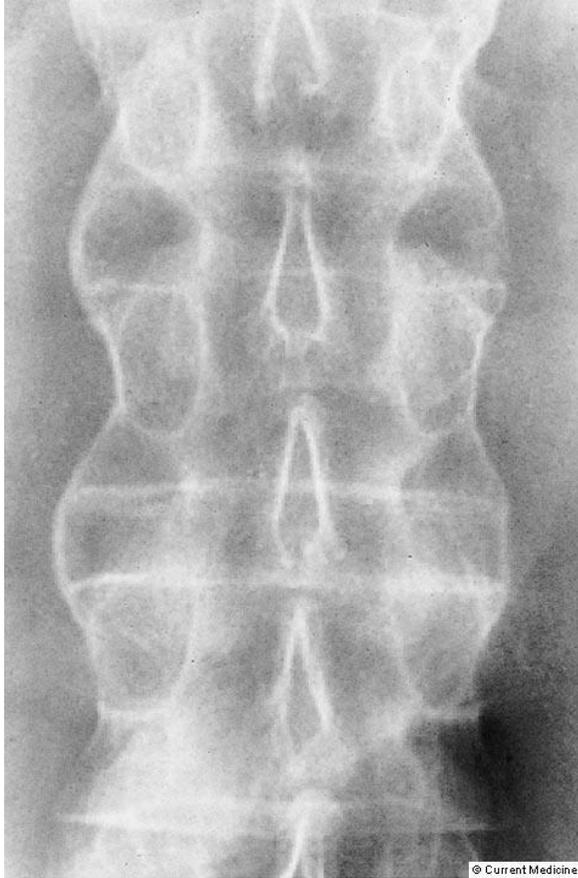
eular 61 Spinal mobility: spinal lateral flexion

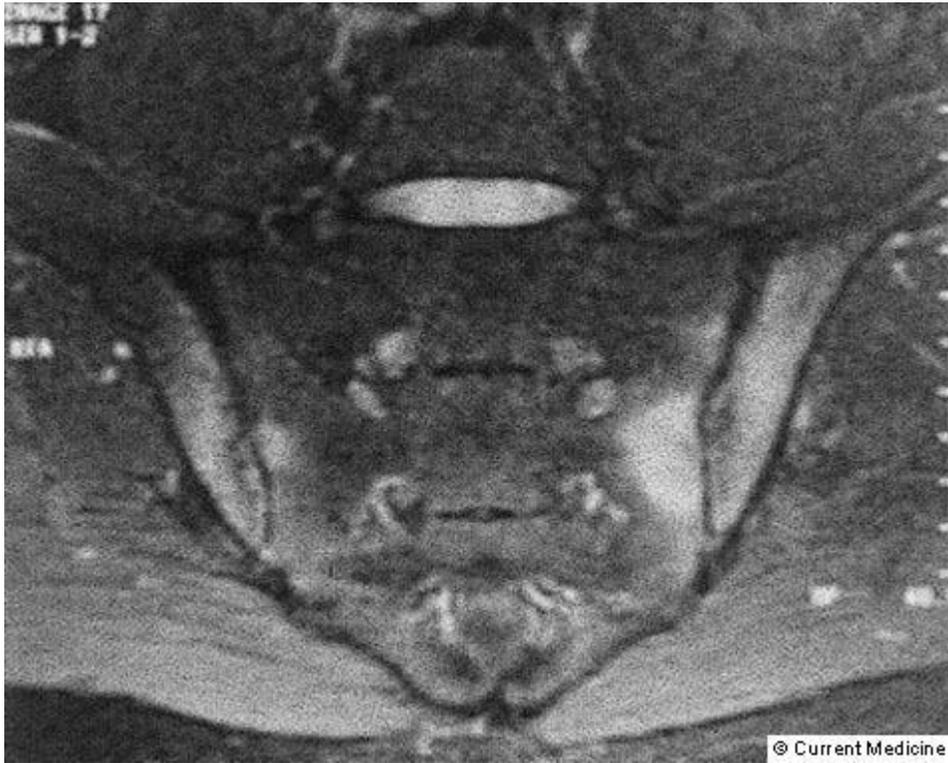


eular 59 Spinal mobility: cervical rotation



eular 63 Spinal mobility: inter-malleolar distance





AS

Προκλήσεις κατά τη Διάγνωση

- Η διάγνωση της ΑΣ γενικώς γίνεται μέσω του συνδυασμού κλινικών κριτηρίων φλεγμονώδους οσφυαλγίας και ενθεσίτιδας ή αρθρίτιδας με ακτινολογικά ευρήματα^{1,2}
- Η προσβολή των ιερολαγόνιων αρθρώσεων ενισχύει τη διάγνωση,^{1,2} αλλά στα πρώιμα και οξεία στάδια της ιερολαγονίτιδας, τα ευρήματα των συμβατικών ακτινογραφιών μπορεί να είναι φυσιολογικά, δυσχεραίνοντας τη διάγνωση²
- Τα ακτινολογικά ευρήματα μπορεί να μην είναι εμφανή για έως και 10 έτη μετά την εμφάνιση της νόσου¹
- Μερικοί ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν μη συγκεκριμένες ή καθόλου ενοχλήσεις στη μέση παρά τα ακτινολογικά στοιχεία

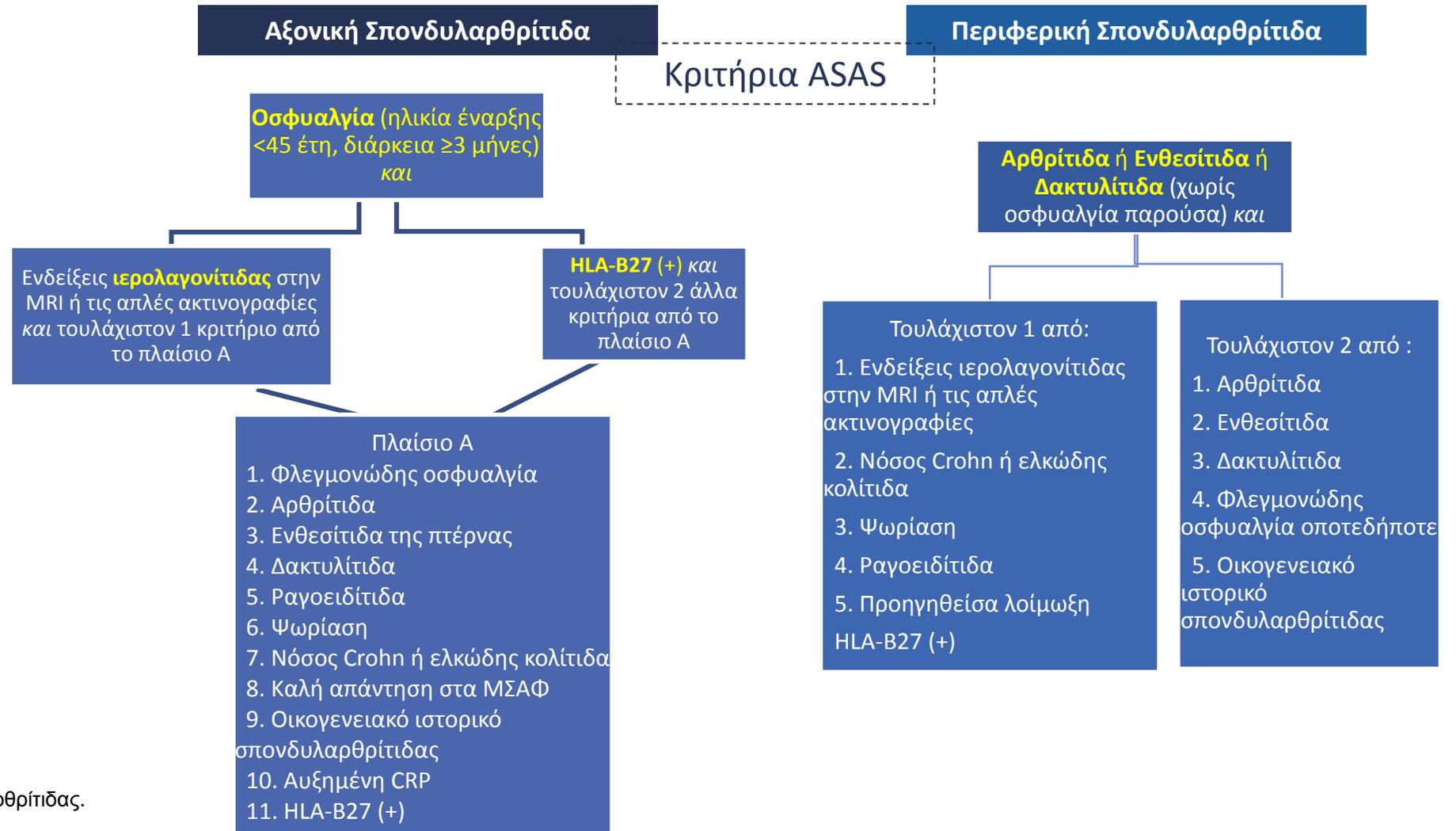


1. Schett G et al. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(Suppl 1):S4.

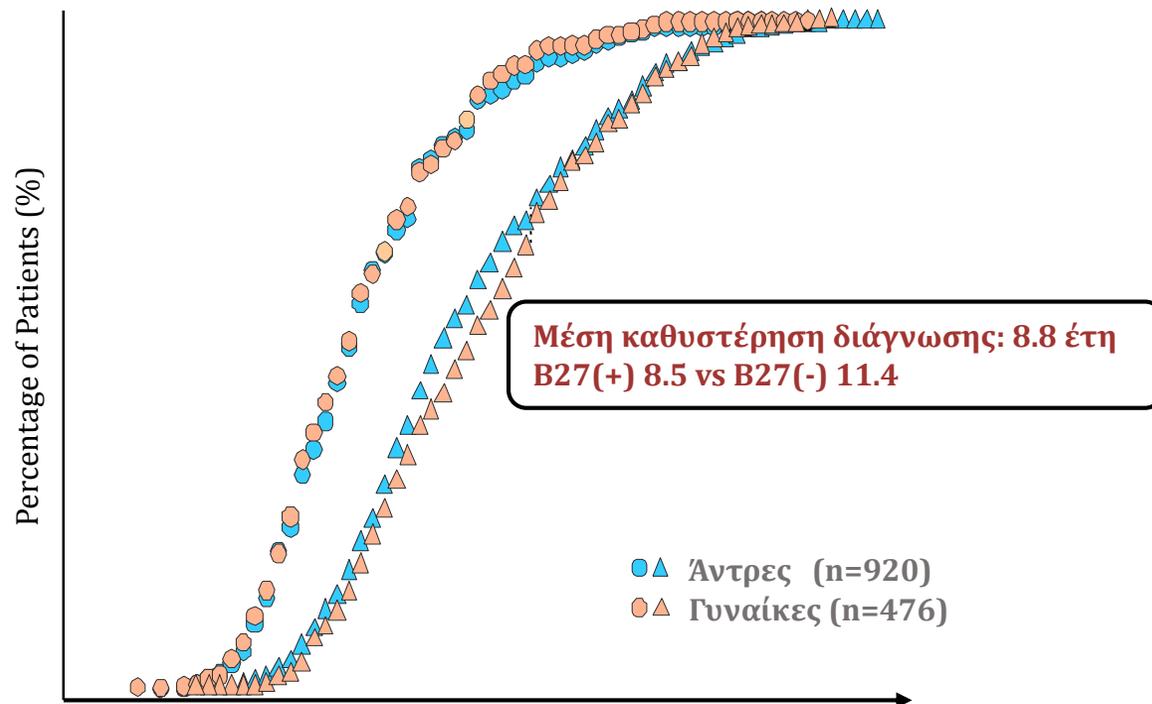
2. Davis JC Jr. Ankylosing spondylitis. In Koopman WJ, Moreland LW, eds. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*, 15th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:chapter 63.

Ταξινόμηση της ΑΣ

- Η ΑΣ ταξινομείται από την ASAS ως **αξονική** σπονδυλαρθρίτιδα (ΣΠΑ)¹
- Χαρακτηρίζεται από κύρια προσβολή της σπονδυλικής στήλης ή/και των ιερολαγόνιων αρθρώσεων



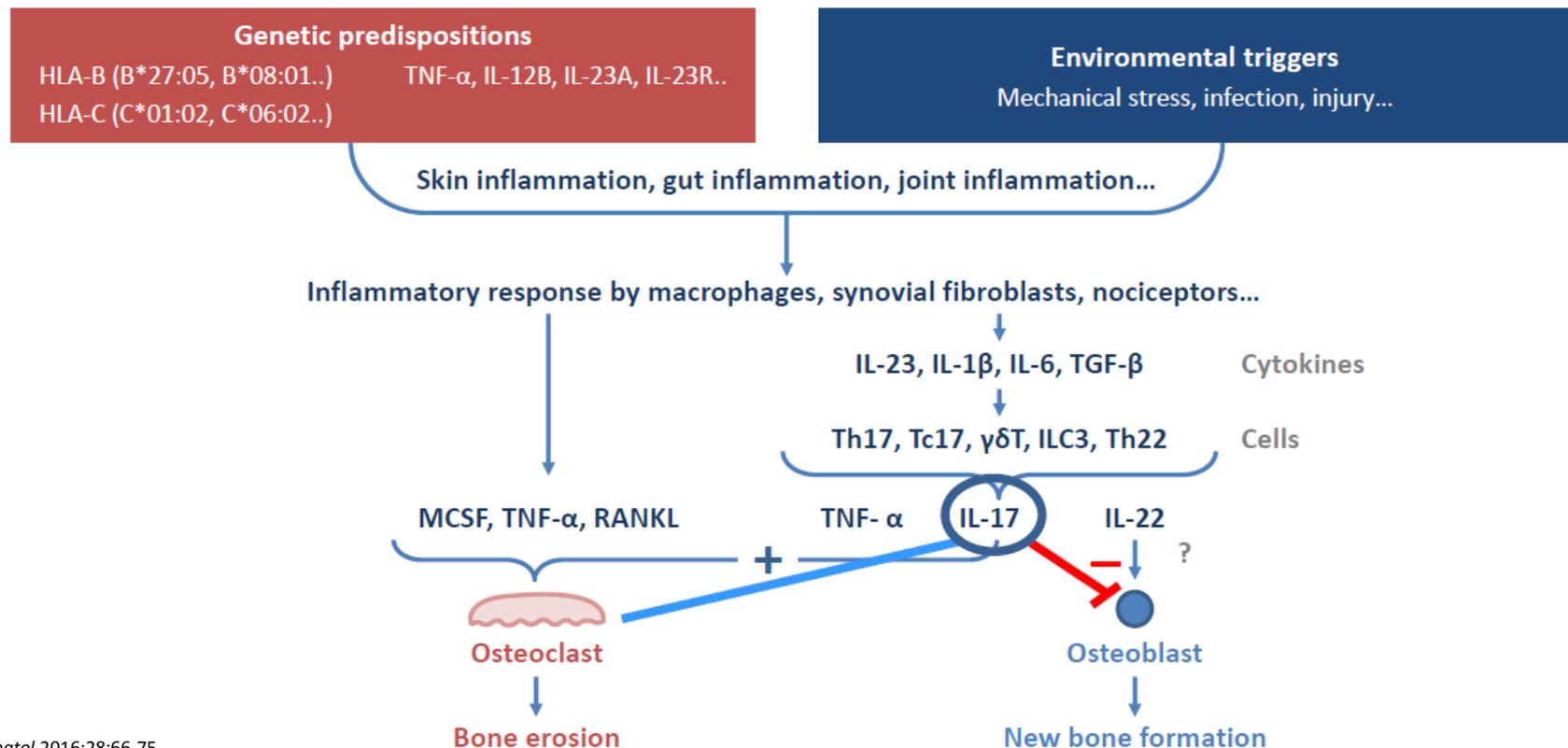
Καθυστέρηση στη διάγνωση



Η καθυστέρηση της διάγνωσης και η επιδείνωση του κλινικού αποτελέσματος συνεισφέρουν τόσο στη φυσική όσο και στην σχετιζόμενη με την εργασία ανικανότητα.

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της Αξονικής ΣΠΑ

- Οι ΣΠΑ έχουν ισχυρό **γενετικό** υπόβαθρο
- Το **HLA B27** έχει ισχυρή συσχέτιση με ΣΠΑ και εμπλέκεται με ενεργό τρόπο στην παθογένεια
- Είναι μάλλον αυτοφλεγμονώδη νοσήματα και συγκαταλέγονται στα νοσήματα μικτού τύπου με συσχετισμούς μείζονος συμπλέγματος ιστοδυμβατότητας (MHC) τάξης I και αυτοφλεγμονώδεις παράγοντες, και ΟΧΙ στα κλασσικά αυτοάνοσα νοσήματα
- Η **μηχανική καταπόνηση** και η «**εντερική**» **φλεγμονή** παίζουν σημαντικό ρόλο στις ΣΠΑ
- Οι **IL-23** και **IL-17** παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των ΣΠΑ



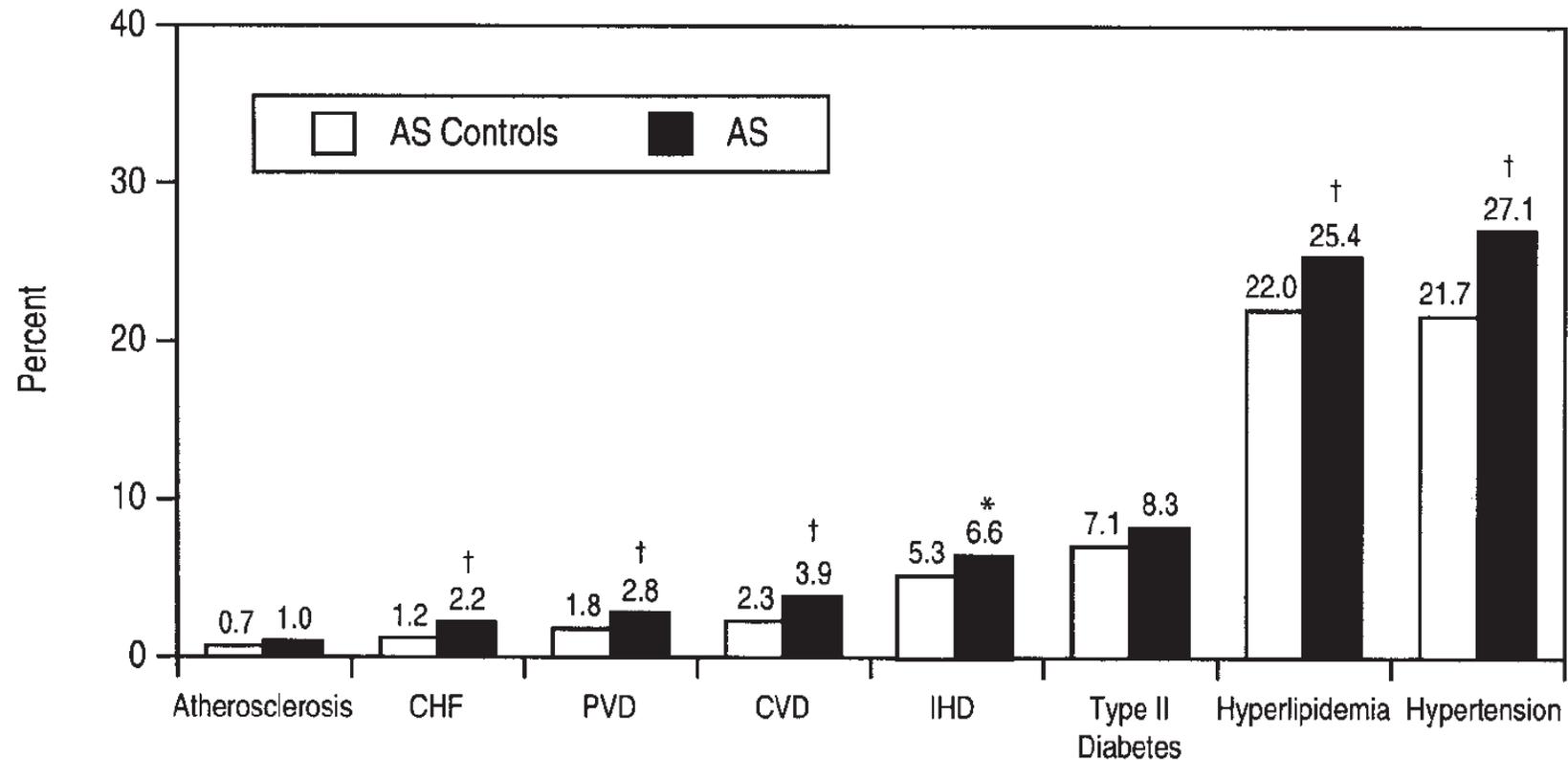
Ο ρόλος του HLA-B27 στην ΑΣ

HLA-B27

Το γονίδιο HLA-B27 είναι σχετικά σπάνιο σε φυσιολογικά άτομα (δηλαδή σε αυτά χωρίς σπονδυλοαρθροπάθειες), αλλά είναι αξιοσημείωτα κοινό σε ασθενείς με Αγκυλοποιητική Σπονδυλοαρθρίτιδα ενώ τα άτομα με το γονίδιο αυτό είναι σε αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη Αγκυλοποιητικής Σπονδυλοαρθρίτιδας. Η ισχυρή συσχέτιση του HLA-B27 με την Αγκυλοποιητική Σπονδυλοαρθρίτιδα αναδεικνύεται από τα ακόλουθα σημεία:

- 8-14% των φυσιολογικών ατόμων έχουν HLA-B27|
- $\geq 90\%$ των ατόμων με ΑΣ έχουν HLA-B27
- περίπου 0,2-1,4% του γενικού πληθυσμού έχει ΑΣ
- περίπου 2% των ατόμων με HLA-B27 έχουν ΑΣ

Καρδιαγγειακή νοσηρότητα στην ΑΣ



† $p < 0.01$

* $p < 0.05$

Μη-ακτινογραφική αξονική ΣΠΑ

- Φλεγμονώδης σπονδυλαρθρίτιδα **χωρίς** ευρήματα στην ακτινογραφία, αλλά **με** ευρήματα στην **MRI**
- Φλεγμονώδης σπονδυλαρθρίτιδα **χωρίς** ευρήματα **ούτε** στην ακτινογραφία **ούτε** στο MRI
 - Προστάδιο της ΑΣ
 - Ποικιλία της ΣΠΑ

Εγκεκριμένες Θεραπείες της ΑΣ

Αντιφλεγμονώδη	bDMARDs	
<ul style="list-style-type: none">• Συστηματικά μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη• Ενδοαρθρικά ή τοπικά γλυκοκορτικοειδή	Έναντι TNFα	Infliximab
		Etanercept
		Adalimumab
		Certolizumab
		Golimumab
	Έναντι IL-17	Secukinumab

Ο Αυξημένος Κίνδυνος **Συννοσηροτήτων** στην ΑΣ Υποδηλώνει την Ανάγκη για Βελτιωμένη Θεραπεία

- Το 30% περίπου των ανθρώπων με ΑΣ εμφανίζουν **ιρίτιδα**¹
- Η ικανότητα αναπνοής μπορεί να επιβαρυνθεί ως αποτέλεσμα της ακαμψίας της θωρακικής κοιλότητας¹
- Σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, οι ασθενείς με ΑΣ αντιμετωπίζουν **αυξημένο κίνδυνο για πολλά είδη καρδιαγγειακών και αγγειακών εγκεφαλικών νόσων**²
 - Αυξημένος κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στους νεαρούς ασθενείς
- Η **οστεοπόρωση** και η οστεοπενία είναι συχνές στην ΑΣ και αυτές οι διαταραχές συχνά δεν διαγιγνώσκονται και δεν αντιμετωπίζονται³

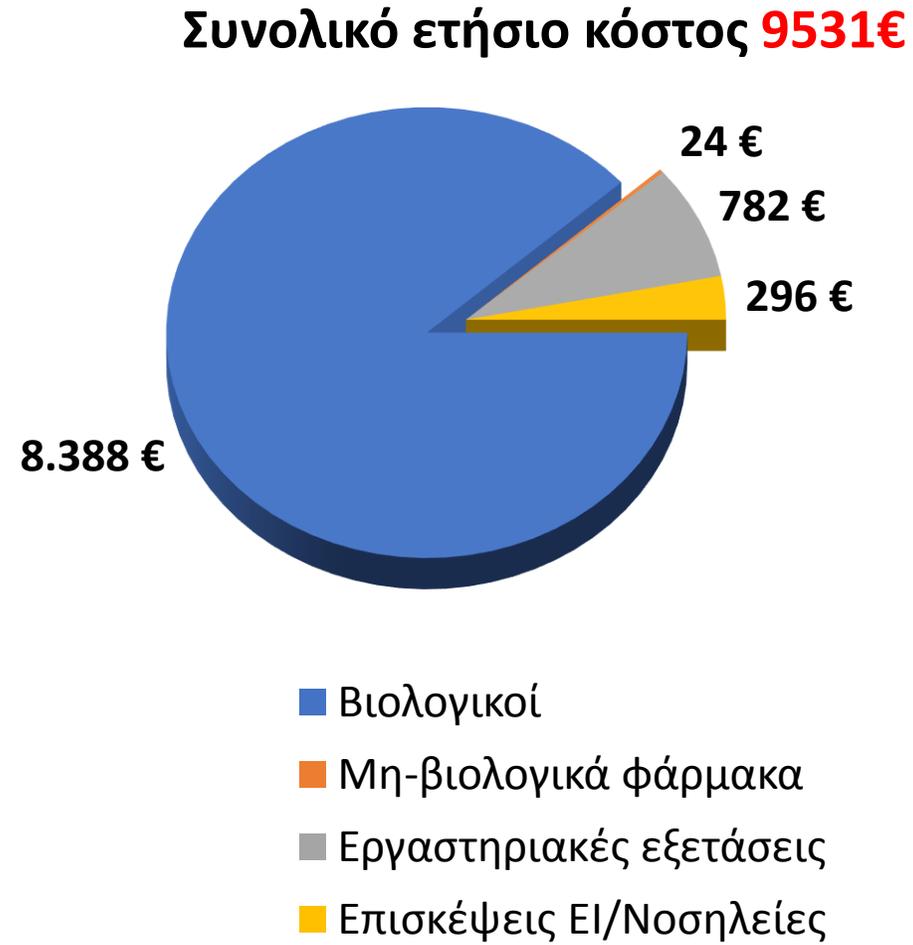
1. NORD. Ankylosing spondylitis. <http://www.rarediseases.org/rare-disease-information/rare-diseases/byID/143/printFullReport>. Accessed 30 November 2012.

2. Szabo SM et al. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3294-3304.

3. Klingberg E et al. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R108.

Άμεσο κόστος της ΑΣ στην Ελλάδα στην εποχή των βιολογικών

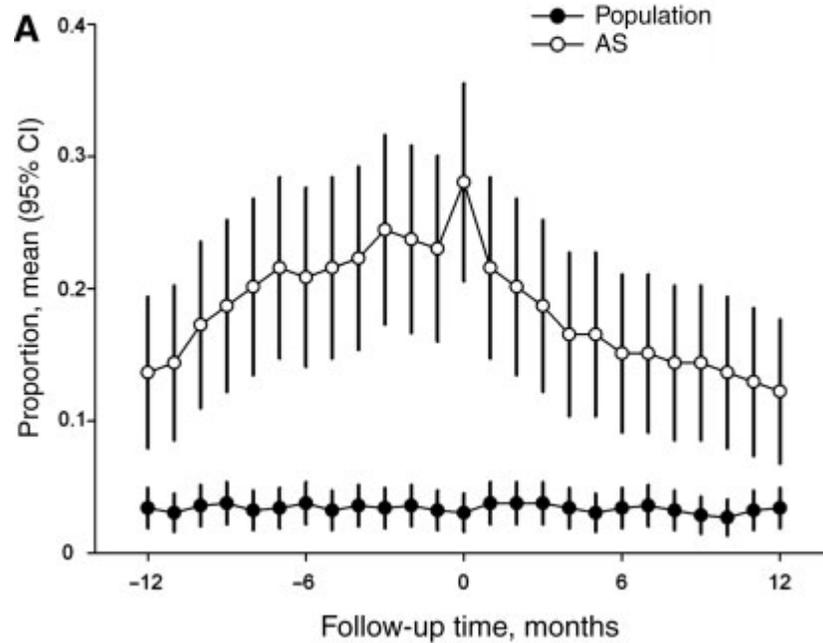
- 1 κέντρο
- 64 ασθενείς
- Χρήση φαρμάκων:
 - Αντι-TNFα: 75%
 - MTX: 9%
 - CsA: 0
 - LFN: 0



Αναρρωτική Άδεια και Σύνταξη Αναπηρίας πριν και μετά η θεραπεία στη Ν. Σουηδία

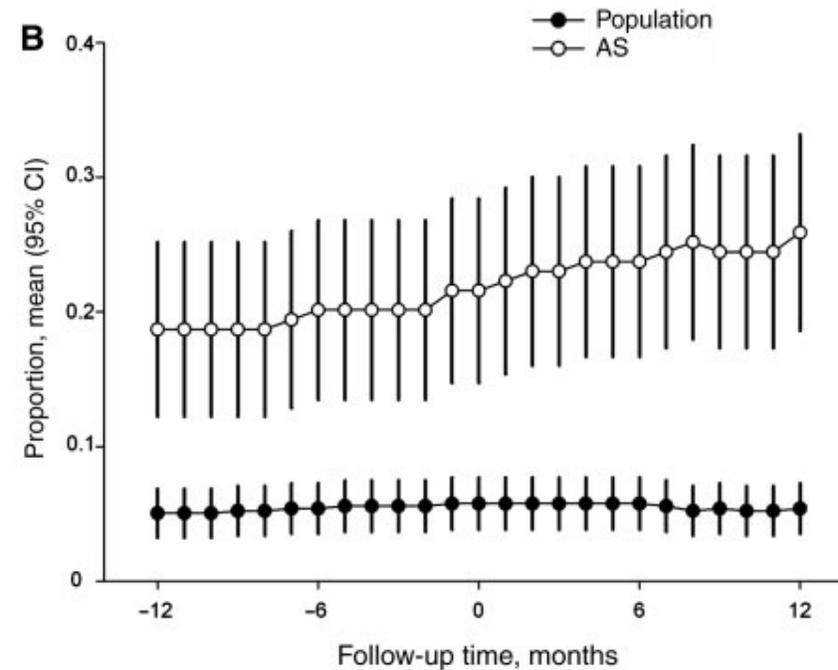
N=139

Αναρρωτική Άδεια



Πριν-μετά τον αντι-TNFα $p < 0.001$

Σύνταξη Αναπηρίας



Πριν-μετά τον αντι-TNFα $p = 0.887$