

Aleš Porčnik¹, Andreja Saje², Matjaž Turel³

Betičasti prsti – daleč od izvora, bliže diagnozi

Finger Clubbing – Far from Origin, Closer to Diagnosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: betičasti prsti, hipertrofična osteoartropatija, megakariocit, rastni faktor za endotelijske celice, nedrobnocelični pljučni rak

Betičasti prsti so unikaten klinični znak, za katerega so značilne betičaste zadebelitve terminalnih členkov enega ali več prstov na roki in/ali nogi. Spremljajo jih lahko tudi boleči in otekli sklepi ter periostitis – v tem primeru govorimo o sindromu, ki ga imenujemo hipertrofična osteoartropatija. Betičasti prsti in hipertrofična osteoartropatija predstavljajo različna stadija istega kliničnega sindroma, pri čemer so betičasti prsti začetni, hipertrofična osteoartropatija pa končni stadij. Ta klinični sindrom, ki se lahko kaže kot betičasti prsti ali hipertrofična osteoartropatija, je lahko primaren ali sekundaren. Primarna hipertrofična osteoartropatija je izjemno redka genetska bolezen z raznoliko klinično sliko. Sekundarna oblika kliničnega sindroma je veliko pogostejša in je odraz številnih bolezni, med katerimi prevladujejo predvsem pulmološke, sledijo jim kardiovaskularne in gastrointestinalne bolezni. Če vzroka za nastanek betičastih prstov ne uspemo najti, jih opredelimo kot idiopatske. Mehanizem nastanka betičastih prstov glede na dosedanje ugotovitve najboljše opisuje t. i. »trombocitna teorija«. Po tej megakariociti in skupki trombocitov po interakciji z endotelijskimi žilnimi celicami perifernega žilnega sistema spodbudijo izločanje različnih citokinov, npr. rastnega faktorja za endotelijske celice in drugih, ki aktivno pogojujejo patogenezo betičastih prstov. Pri malignih boleznih se lahko rastni faktor za endotelijske celice izloča neposredno v sistemski krvni obtok. Novonastale betičaste prste moramo jemati kot resen klinični znak in jih vedno poskušati etiološko opredeliti, saj so lahko prvi pokazatelj hude, navzven še prikrite bolezni. Tako lahko skrajšamo čas do diagnoze in pomembno izboljšamo prognozo bolezni, ki je betičaste prste ali hipertrofično osteoartropatijo prvotno povzročila.

ABSTRACT

KEY WORDS: finger clubbing, hypertrophic osteoarthopathy, megakaryocyte, vascular endothelial growth factor, non-small cell lung cancer.

Finger clubbing is a unique clinical sign and is characterised by a focal bulbous enlargement of the terminal segments of one or more fingers and/or toes. Finger clubbing can also be associated with painful and enlarged joints and periostitis of long tubular bones – in this case it represents a syndrome called hypertrophic osteoarthopathy. Finger clubbing and hypertrophic osteoarthopathy represent different stages of the same syndrome,

¹ Aleš Porčnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; ales.porcnik@gmail.com

² Andreja Saje, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Prim. mag. Matjaž Turel, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

finger clubbing being the first and hypertrophic osteoarthropathy the advanced stage. This syndrome, manifesting itself either as finger clubbing or hypertrophic osteoarthropathy, can be classified as primary or secondary. Primary hypertrophic osteoarthropathy is a rare genetic disorder with diverse clinical manifestations. Secondary form of the syndrome is more common and is associated with a group of diverse internal illnesses, predominantly pulmonary disorders, followed by cardiovascular and gastrointestinal disorders. Finger clubbing may rarely occur without evidence of the underlying disease as an idiopathic form. Mechanism of finger clubbing is best explained by the »thrombocyte theory«. It is proposed that megakaryocytes and thrombocyte aggregates interact with endothelial vascular cells of the peripheral vascular system, thus stimulating the release of different cytokines, such as vascular endothelial growth factor and others which have an essential role in the pathogenesis of finger clubbing. In the case of malignant diseases, vascular endothelial growth factor can be directly released into the systemic circulation. A new onset of finger clubbing can be an alarming clinical sign and should always be further investigated, as it can be the first manifestation of a severe, otherwise asymptomatic underlying disease. In this way, the time to a diagnosis can be reduced and the prognosis of the underlying disease can be improved.

UVOD

Betičasti prsti (BP) so unikaten klinični znak, za katerega so značilne betičaste zadebelitve terminalnih členkov enega ali več prstov na roki in/ali nogi, ki so posledica proliferacije vezivnega tkiva med nohtno ploščo in terminalnim členkom (1). Prvi je BP opisal Hipokrat pri bolniku s plevralnim empiemom v 5. stol. pr. n. št. in jih že takrat vzročno povezal z drugimi boleznimi. Zato jim pravimo tudi »Hipokratovi prsti« in veljajo za enega od najstarejših kliničnih znakov v medicini (2).

Skozi zgodovino so ljudje BP imeli za zlovešč znak, saj so skoraj vedno odražali prisotnost neke hujše bolezni. Vzporedno z razvojem rentgenskega slikanja sta konec 19. stol. Bamberger in Marie neodvisno drug od drugega pri bolnikih z bronhiektazijami oz. pljučno tuberkulozo poleg BP odkrila še sočasno prizadetost skeleta v smislu zadebelitve periosta in takšno klinično sliko poimenovala pljučna hipertrofična osteoartropatija, ki je poznana tudi kot Marie-Bambergerjev sindrom (3, 4). Izraz »pljučna« se je z leti opustil, saj pljuča niso bila vedno razlog za omenjeno skeletno deformacijo. V nedav-

ni raziskavi so z analizo ostankov človeških okostij ljudstev iz Srednje Amerike (2.000 pr. n. št.–100 n. št.) pri nekaterih odkrili kostne spremembe, ki so podobne hipertrofični osteoartropatiji (HOA), in tako dokazali, da je HOA eden od najzgodnejših sindromov v zgodovini medicine (5).

BP lahko spremljajo tudi boleči in otekli sklepi ter periostitis – v tem primeru govorimo o sindromu, ki ga imenujemo HOA. Danes je vsesplošno sprejeto, da BP in HOA predstavljata različne stadije istega kliničnega sindroma, pri čemer so BP začetni, HOA pa končni stadij (6). Za HOA je značilna abnormalna proliferacija kože in kosti na distalnih predelih okončin. Definira jo triada kliničnih znakov in simptomov, ki jo poleg BP sestavljajo še boleči in otekli sklepi ter proliferativni periostitis dolgih cevastih kosti (7). HOA brez prisotnosti BP je redek pojav z le nekaj znanimi primeri (8, 9). Čeprav se BP pojavljajo večinoma obojestransko, se lahko pojavijo tudi enostransko, opisani pa so tudi primeri prizadetosti enega samega prsta (10).

BP ali HOA je lahko primaren ali sekundaren sindrom. Primarna oblika HOA (pri-

marna hipertrofična osteoartropatija, PHOA) je redka genetska bolezen, poznana tudi kot pahidermoperiostoza, ki se klinično lahko manifestira na različne načine. Pri nepopolni obliki bolezni so lahko prisotni samo BP (nekoč poimenovani tudi »družinski BP«), pri popolni obliki bolezni pa se kaže še kot periostoza in pahidermija (11, 12). Sekundarna oblika sindroma je veliko pogostejša in jo povzroča ena od številnih med seboj zelo različnih bolezni (npr. neoplazme, infektivske bolezni, cianotične prirojene srčne napake, jetrna ciroza, kronične vnetne črevesne bolezni idr.) (13, 14). V 80 % so vzrok zanj maligne pljučne bolezni (14). V literaturi so opisani tudi redki primeri, ko vzroka za nastanek BP niso mogli ugotoviti (15, 16). Takrat jih opredelimo kot idiopatske. Izraz idiopatska HOA se je nekdanj uporabljajl za opis PHOA, vendar se je po ugotovitvi vzroka opustil. V literaturi idiopatska HOA brez pojasnjene sekundarnega vzroka še ni bila opisana.

EPIDEMIOLOGIJA

Vandemergel s sodelavci je med vsemi bolniki, ki so bili v enem letu sprejeti na splošni internistični oddelek ene od belgijskih bolnišnic (n = 1.511), ugotovil prevalenco BP 1 %. V 40 % so odkrili osnovni vzrok za pojav BP (malignomi, okužbe idr.), v 60 % pa je vzrok v obdobju enoletnega sledenja ostal nepojasnen (17). Prevalenca BP v tej raziskavi je verjetno podcenjena, saj so bili bolniki, ki jim je že bila postavljena diagnoza pljučni rak, sprejeti na druge oddelke in niso bili vključeni v raziskavo.

V podobni raziskavi, opravljene v Turčiji, so prevalenco BP med vsemi bolniki, ki so bili sprejeti na internistični oddelek med marcem 2007 in majem 2011 (n = 2.428), ocenili na 4,28 %. Večina bolnikov z BP je bila moškega spola (81,7 %) s povprečno starostjo pojavljanja BP 49,2 let (18). Zaradi redkih tovrstnih epidemioloških raziskav pa je natančna prevalenca BP ali HOA v populaciji težko določljiva.

NASTANEK IN RAZVOJ BETIČASTIH PRSTOV

Kljub številnim raziskavam v preteklem stoletju mehanizem nastanka BP še vedno ni v celoti pojasnen. Obstaja več teorij, v zadnjem desetletju pa imamo za najverjetnejšo t. i. »trombocitno teorijo«, ki sta jo predlagala Dickinson in Martin že leta 1978. Med vsemi namreč najbolj poveže patofiziološke mehanizme s klinično sliko (19).

Trombociti nastajajo s progresivno fragmentacijo zunanjih delov citoplazme megakariocitov v številnih drobnih dihotomno razvejanih pljučnih kapilarah. Po »trombocitni teoriji« je za nastanek BP pomembna prisotnost megakariocitov in skupkov trombocitov v sistemskega krvnem obtoku. Ti se v sistemskega krvnem obtoku lahko pojavijo na dva načina: lahko se izognejo fiziološki fragmentaciji v pljučnem krvnem obtoku s prehajanjem skozi ekstrapulmonalne oz. intrapulmonalne šante (pljučne bolezni različne etiologije, cianotična prirojena srčna napaka, jetrna ciroza idr.) ali pa nastanejo neposredno v sistemskega krvnem obtoku (bakterijski endokarditis, atrijski miksom, anevrizma, okužene endoproteze idr.). Megakariociti in skupki trombocitov potujejo po sistemskega krvnem obtoku, dokler se ne zagozdijo v najbolj perifernih delih aksialnega vaskularnega sistema. Po interakciji z endotelijskimi celicami in njihovi aktivaciji spodbudijo izločanje različnih citokinov in s tem začetek patogeneze BP (slika 1) (19). Povečano aktivacijo endotelijskih celic in trombocitov dokazuje tudi povišana serumska koncentracija von Willebrandovega faktorja pri bolnikih s HOA (20).

Po mnenju Dickinsona in Martina je osrednji citokin, odgovoren za nastanek BP, rastni faktor trombocitov (angl. *platelet derived growth factor*, PDGF) (19), vendar sta Atkinson in Fox z imunohistokemično raziskavo strome tkiva BP dokazala, da ima pglavitno vlogo v patogenezi BP rastni dejavnik za endotelijske celice (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) (21).

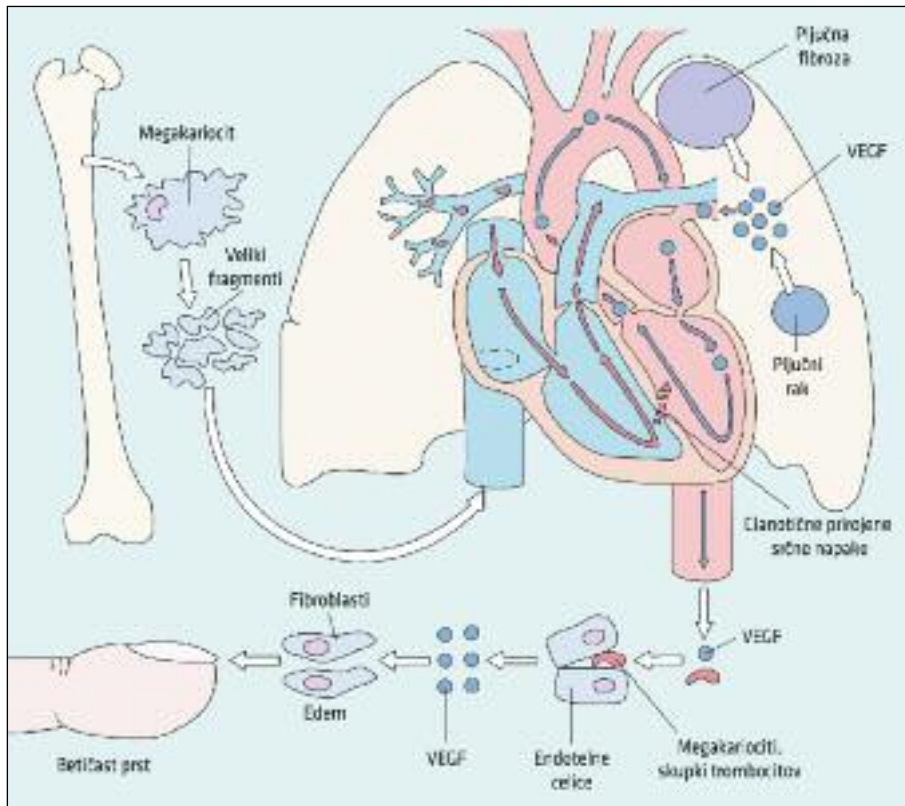
Povečano koncentracijo PDGF in VEGF v serumu bolnikov s HOA v primerjavi s kontrolnimi skupinami brez prisotnosti HOA so dokazali v številnih raziskavah (21–24). »Trombocitno teorijo« podpira tudi povečan povprečni volumen trombocitov v krvi pri bolnikih z BP (25) in prisotnost številnih mikrotrombov v razširjenih žilnih lumnah, najdenih pri obdukciji bolnikov z BP (26).

Lokalno izločanje VEGF in PDGF iz megakariocitov in endotelijskih celic dodatno pospeši tudi hipoksično okolje, ki nastane

zaradi zapore mikrocirkulacije z megakariociti in skupki trombocitov. Takšno okolje predstavlja parakrino in avtokrino pozitivno povratno zanko za nastanek BP (21).

Prekomerno izločanje VEGF je večkrat lahko tudi posledica paraneoplastičnega sindroma, povzročenega z različnimi malignimi tumorji, ki VEGF nenadzorovano izločajo neposredno v sistemski krvni obtok in tako povzročijo nastanek BP (2).

Dlje časa povišana koncentracija VEGF na tkivu izzove biološke učinke, ki so zelo



Slika 1. Patogeneza betičastih prstov. Pri boleznih, ki povzročajo ekstrapulmonalne šante (cianotične prirojene srčne napake, jetrna ciroza), megakariociti in skupki trombocitov obidejo pljučni krvni obtok in se tako izmaknejo normalni fragmentaciji v razvejanem pljučnem krvnem obtoku. Tako neposredno vstopijo v sistemski krvni obtok in dosežejo najbolj oddaljene dele aksialnega vaskularnega sistema. Po interakciji z endotelijskimi celicami in njihovi aktivaciji spodbudijo izločanje rastnega faktorja za endotelijske celice, ki povzroči proces patogeneze betičastih prstov. Skupki trombocitov lahko pri nekaterih boleznih (subakutni bakterijski endokarditis) nastanejo tudi neposredno v sistemskem krvnem obtoku. Pri difuznih pljučnih boleznih, pljučnem raku ali drugih malignomih se lahko rastni faktor za endotelijske celice izloča neposredno v sistemski krvni obtok. VEGF – rastni faktor za endotelijske celice (angl. *vascular endothelial growth factor*).

podobni patohistološki sliki BP (21). VEGF v tkivu spodbudi (27, 28):

- angiogenezo,
- proliferacijo fibroblastov in osteoplastov, ki sintetizirajo kolagen oz. proizvajajo kostnino, in
- povečano prepustnost žilja, ki posledično povzroči edem ter odlaganje fibrina.

Vse več je tudi dokazov o vpletenosti prostaglandinov, še posebej prostaglandina E₂ (PGE₂), v patogenezo BP oz. HOA. Prostaglandini so biološko aktivni metaboliti arahidonske kisline, ki sodelujejo pri mnogih procesih, kot so vnetje, vazodilatacija in vazokonstrikcija ter resorpcija in tvorba kostnine (29). Kozak s sodelavci je dokazal povečane koncentracije metabolitov PGE₂ v urinu pri bolnikih s pljučnim rakom in BP v primerjavi z bolniki s pljučnim rakom brez BP. V drugi raziskavi je ugotovil tudi, da stopnja bolečine, povzročene zaradi sekundarne HOA, korelira s koncentracijo PGE₂ v urinu (30). Letts s sodelavci je pri petih otrocih ugotovil pojav periostitisa po dolgotrajnih infuzijah PGE₂ zaradi terapevtskega vzdrževanja odprtega Botallovega voda. Po ukinitvi infuzije so simptomi izginili (31). Zaradi prisotnosti ekstrapulmonalnih in intrapulmonalnih šantov PGE₂ zaobidejo pljučni krvni obtok, kjer se običajno razgradijo z encimom 15-hidroksiprostaglandin dehidrogenazo (15-PGDH), ter imajo tako daljši razpolovni čas in večje biološke učinke v sistemskem krvnem obtoku (30, 32). Na pomen PGE₂ v patogenezi BP

oz. HOA sta opozorili še dve genetski raziskavi, ki sta odkrili, da je pahidermoperiostoza posledica mutacije v genu, ki kodira encim, odgovoren za razgradnjo PGE₂ (15-PGDH), ali v genu, ki kodira prenašalec, odgovoren za privzem PGE₂ v celice (33, 34).

V procesu patogeneze BP oz. HOA se poleg PDGF, VEGF in PGE₂ omenjajo še druge snovi, npr. transformirajoči rastni faktor β1 (angl. *transforming growth factor-β1*, TGF-β1), bazični fibroblastni rastni dejavnik (angl. *basic fibroblast growth factor*, bFGF) in hepatski rastni faktor (angl. *hepatic growth factor*, HGF), vendar je njihov pomen še nejasen (35, 36). Predvideva se, da so v nekaterih metaboličnih poteh tesno povezani z VEGF in tako delujejo kot pospeševalci patogeneze (21).

STADIJI BETIČASTIH PRSTOV

Potek patogeneze BP lahko razdelimo v pet stadijev (tabela 1) (37). Najprej se pojavi eritem v okolici nohtov skupaj z zmečanjem nohtne posteljice, kar se kaže kot spongiozen občutek pri palpaciji nohta. Sledi povečanje kota med nohtno posteljico in proksimalno kožno gubo, ki z napredovanjem v tretjem stadiju privede do konveksnega videza nohta. V četrtem stadiju se debelina distalnega členka poveča, distalni interfalangealni sklep pa postane prekomerno prožen (hiperekstenzibilen) in prst že dobi tipično obliko BP. V končni fazi postane površina nohta in kože bleščeča, na samem nohtu pa se tvorijo vzporedne brazde (37). Dinamika nastanka BP je navadno

Tabela 1. Stadiji betičastih prstov (37).

Stadij	Značilnosti
Stadij 1	eritem v okolici nohtov, fluktuacija zmečane nohtne posteljice
Stadij 2	povečanje kota med nohtno posteljico in proksimalno kožno gubo (> 160°)
Stadij 3	povečana konveksnost nohta
Stadij 4	povečana debelina distalnega členka, hiperekstenzibilnost
Stadij 5	bleščeča in zglajena površina nohta ter bližnje kože, na nohtu vzdolžne brazde

dolgotrajna, lahko traja več let, v nekaterih primerih pa se lahko razvije tudi hitreje (13).

POVEZAVA BETIČASTIH PRSTOV Z DRUGIMI BOLEZNIMI

BP veljajo za slab prognostični znak, saj so lahko povezani z nastankom ali poslabšanjem številnih bolezni. V tabeli 2 je navedena večina bolezni, pri katerih so do danes uspeli dokazati povezavo z BP. Etiološko je nastanek BP največkrat povezan s pljučnimi boleznimi, sledijo jim kardiovaskularne in gastrointestinalne bolezni (13). BP se lahko pojavijo tudi že pred pojavom drugih simptomov in znakov, ki so značilni za določeno bolezen. V literaturi je opisanih veliko primerov postavitve diagnoze pljuč-

nega raka na podlagi pojava BP (38, 39). Nastanek BP moramo prav zaradi njihove napovedne diagnostične vrednosti jemati kot resen klinični znak in jih vedno poskušati etiološko opredeliti, saj so lahko odraz veliko hujše, klinično še prikrita bolezni.

Maligne pljučne bolezni

Pri odraslih predstavljajo intratorakalni maligni tumorji 90 % vseh primerov sekundarne HOA, od tega jih je kar 80 % posledica malignih pljučnih bolezni (40). Prevalenca BP pri bolnikih s primarnim pljučnim rakom je bila ocenjena na med 5 in 50 % (41). V novejši, obsežnejši raziskavi so dokazali, da je prevalenca BP pri bolnikih s primarnim pljučnim rakom 17,3 % (41). V večini razi-

Tabela 2. Najpogostejše bolezni, ki so povezane z nastankom obojestranskih betičastih prstov in hipertrofičnega osteoartritis (1, 13, 14).

Intratorakalni maligni tumorji	Gastrointestinalne bolezni
Hodgkinov limfom	celiakija
maligni mezoteliom	družinska juvenilna polipoza
metastatski rak	limfom gastrointestinalnega trakta
pleuralni fibrom	kronična okužba s paraziti (amebiaza, askariaza)
pljučni limfosarkom	kronična vnetna črevesna bolezen
pljučni rak (nedrobnocelični, drobnocelični)	rak debelega črevesa in danke
rabdomiosarkom	rak požiralnika
sarkom pljučnih arterij	rak trebušne slinavke
timom	rak želodca
Intratorakalne gnojne bolezni	Hepatobiliarne bolezni
bronhiektazije	hepatitis
cistična fibroza	hepatopulmonalni sindrom
kronične glivične okužbe (aktinomikoza)	jetrna ciroza (najpogosteje primarna biliarna ciroza)
pljučna tuberkuloza	Endokrine bolezni
pljučni absces	avtoimuna obolenja ščitnice (Gravesova bolezen)
pleuralni empiem	rak ščitnice
Druge pljučne bolezni	sekundarni hiperparatiroidizem
ekstrinzični alergijski bronhioloalveolitis (EABA)	Hematološke bolezni
idiopatska pljučna fibroza	sindrom POEMS
pljučna arteriovenska malformacija	Drugi vzroki
pnevmokonioze (azbestoza)	HIV
sarkoidoza	maligni melanom
Kardiovaskularne bolezni	nazofaringealni karcinom
anevrizma aorte	osteosarkom
cianotične prirojene srčne napake	rak ledvic
infekcijski endokarditis	sistemski lupus eritematosus
tumorji srca (najpogosteje atrijski miksom)	zastrupitve (npr. prekomerna uporaba odvajal)
	zdravljenje z interferonom alfa-A2

skav so ugotovili, da se BP pogosteje pojavljajo pri nedrobnoceličnem karcinomu kot pri drobnoceličnem (40, 42–44). Razliko pripisujejo predvsem agresivnejšemu poteku drobnoceličnega karcinoma in nezmožnosti, da bi se betičasti prsti v tem času v celoti razvili. V drugih raziskavah razlike v prevalenci BP med obema histološkima podtipoma niso potrdili (41, 45). V večini raziskav so pri bolnikih s primarnim pljučnim rakom ugotovili večjo prevalenco BP pri moških, le Sridhar s sodelavci je pokazal večjo pojavnost pri ženskah (18, 41, 42).

Prevalenca polno razvitega sindroma sekundarne HOA pri bolnikih s primarnim pljučnim rakom znaša med 0,2 % in 17 % (40). Novejše raziskave, ki so vključile večje število preiskovancev in za diagnozo HOA uporabile občutljivejše diagnostične metode, so pokazale, da sekundarno HOA razvije 0,8 % oz. 0,72 % bolnikov s primarnim pljučnim rakom (40, 46).

Pljučne metastaze iz drugih organov so redke, a pomemben vzrok BP oz. HOA. Metastaze so najpogosteje posledica primarnega sarkoma trdih ali mehkih tkiv, nazofaringealnega karcinoma, malignega melanoma in ledvičnega karcinoma (47–51).

McGavin s sodelavci je ugotovil, da so BP prisotni pri 30 % bolnikov z diagnozo malignega mezotelioma in pri 14 % bolnikov s pljučno azbestozo (52).

Druge pljučne bolezni

Med intersticijskimi pljučnimi boleznimi se BP največkrat pojavijo pri idiopatski pljučni fibrozi in so prisotni pri okoli 50 % bolnikov (53). Kanematsu s sodelavci je prav tako ugotovil, da stopnja BP korelira z gladkomišično proliferacijo v biopsijskih vzorcih fibroznih lezij bolnikov z idiopatsko pljučno fibrozo (54).

BP oz. HOA povzročajo tudi bolezni, za katere so značilne bronhiektazije. Pri bronhiektazijah pride poleg razširitve bronhusov tudi do remodelacije njihove stene. V steni bronhusa tako pride tudi do vasku-

larne hipertrofije in tvorbe intrapulmonalnih šantov (55). Med 304 bolniki, pri katerih je bila diagnoza bronhiektazij potrjena z visoko ločljivostno računalniško tomografijo, je Habesoglu s sodelavci odkril 4,3-odstotno prevalenco BP (56).

Pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo in astmo prevalenca BP v primerjavi s kontrolno skupino ni povečana, rahlo so povečani le določeni parametri, ki jih pri betičastih prstih opažamo prekomerno povečane (npr. razmerje debeline členka) (45, 57). Če se pri bolniku s kronično obstruktivno pljučno boleznijo pojavijo BP, je treba vedno izključiti nastanek primarnega pljučnega raka (10).

Gastrointestinalne bolezni

BP so pogosti spremljevalci kroničnih vnetnih črevesnih bolezni (KVČB). Pogosteje se pojavljajo pri Crohnovi bolezni kakor pri ulceroznem kolitisu (UK). Kittis s sodelavci je ugotovil, da so BP prisotni pri 38 % bolnikov s Crohnovo boleznijo in 15 % bolnikov z UK (58). Pokazal je tudi, da je stadij BP povezan z aktivnostjo KVČB, in sicer so BP izrazitejši pri aktivni obliki bolezni (58). Dokazano je bilo, da prizadeta črevesna sluznica aktivne bolezni sprošča več VEGF in izraža več receptorjev za VEGF kot normalna črevesna sluznica (59, 60). Collins s sodelavci je poleg povišanega števila trombocitov v krvi dokazal tudi povečano število krožečih trombocitnih skupkov, ki se v mikrocirkulaciji hitreje aktivirajo s posledičnim sproščanjem rastnih faktorjev (npr. PDGF) (61).

Pomemben razlog nastanka BP so tudi bolezni in stanja, ki privedejo do ciroze jeter ter posledičnega nastanka ekstrapulmonalnih šantov. Najpogostejši vzrok BP je primarna biliarna ciroza (1).

Kardiovaskularne bolezni

Cianotične prirojene srčne bolezni so dober primer za preučevanje patogeneze BP oz. HOA, saj predstavljajo stalen desno-levi

šant, skozi katerega imajo nefragmentirani megakariociti in skupki trombocitov prost vstop v sistemski krvni obtok. Če prirojene cianotične srčne napake v zgodnjem otroštvu kirurško ne odpravimo, skoraj vsi otroci sčasoma razvijejo BP in več kot tretjina klinično sliko HOA (62, 63).

Pri infekcijskem endokarditisu vegetacije na zaklopkah povzročijo turbulenten tok in posledično večjo tvorbo trombocitnih skupkov, ki jih sistemski krvni obtok raznese do najbolj distalnih predelov aksialnega vaskularnega sistema. Pri bolnikih z infekcijskim endokarditisom je značilen hiter pojav BP ter njihova hitra regresija po ustreznem zdravljenju (64).

Endokrinološke bolezni

BP lahko nastanejo tudi v sklopu nekaterih endokrinoloških bolezni, najpogosteje zaradi ščitničnih obolenj. Pojav s ščitnico povezanih BP je ekstremna manifestacija avtoimunske bolezni ščitnice in je zelo redka, saj se pojavi le pri 1 % bolnikov z oftalmopatijo (1, 65). Ta oblika BP se razlikuje od BP, povzročenih z drugimi boleznimi. Pri s ščitnico povzročenih BP je periostalna prizadetost nesimetrična, manj je prizadetosti dolgih kosti, razlikujejo pa se tudi v mehanizmu nastanka. S ščitnico povzročeni BP naj bi bili posledica avtoimunskega kopičenja fibroblastov in glikozaminoglikanov v tkivu prstov (1, 65).

Betičasti prsti in hipertrofična osteoartropatija pri pediatrični populaciji

Medtem ko so pri odraslih vzrok za sekundarno HOA v več kot 80 % maligni tumorji, so pri pediatrični populaciji glavni vzrok sekundarne HOA cistična fibroza (CF), biliarna atrezija in cianotične prirojene bolezni srca (66, 67).

Tudi pri populaciji bolnikov s CF prevalenca BP variira. Novejša raziskava je pokazala, da znaša 13 % (68). Prisotnost BP je povezana s stopnjo pljučne funkcije. Primer-

java pljučne funkcije bolnikov s CF je pokazala, da imajo tisti s pridruženimi BP manjši FEV₁ in večjo stopnjo hipoksemije kot tisti brez pridruženih BP (68, 69). Prevalenca HOA pri bolnikih s CF se giblje med 2 in 7 % s povprečnim pojavom pri 20 letih (70). HOA je pogostejša pri bolnikih, ki imajo hujšo pljučno prizadetost, simptomatika pa se poslabša ob okužbah pljuč. Dokazali so tudi, da imajo bolniki s HOA večjo verjetnost kolonizacije z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa* (71).

Objavljenih je bilo nekaj opisov primerov sekundarne HOA, povzročene zaradi biliarne atrezije, in posledičnega nastanka hepatopulmonalnega sindroma s tvorbo intrapulmonalnih šantov (72, 73). Če se v sklopu jetrne bolezni na novo pojavijo BP ali simptomi in znaki HOA, to po navadi odraža poslabšanje jetrne funkcije ali zavrnitve presadka po transplantaciji (72). Pomembno je upoštevati HOA kot diferencialno diagnozo artritis in artralgi pri otrocih s kronično jetrno boleznijo, še posebej če so prisotni BP (73).

Ping s sodelavci je v svoji raziskavi pokazal, da je BP razvilo sedem od skupno 26 otrok (26,9 %) s primarno ciliarno diskinezijo (74). Skoraj vsi otroci so imeli radiološke znake bronhiektazij in področij pljučnih zgostitev, kar je lahko razlog za nastanek BP (55).

Maligna obolenja so med pediatrično populacijo redka. Pregledni članek iz leta 2008 je identificiral 33 pediatričnih primerov, ki so razvili sekundarno HOA kot posledico malignega obolenja (75). Po pogostosti so si sledili nazofarinalni karcinom, osteosarkom, Hodgkinov limfom, karcinom timusa in plevralni mezoteliom (75). Nastanek BP ali HOA lahko odraža torakalno prizadetost (npr. ob Hodgkinovem limfomu) in lahko služi tudi kot indikator poslabšanja bolezni. HOA, ki se med kliničnim potekom malignoma pojavi na novo, kaže na slabšo prognozo, saj lahko pomeni relaps ali razširjeno metastatsko bolezen (75).

Betičasti prsti v povezavi z okužbo z virusom HIV

Do sedaj so v nekaj raziskavah opozorili na povečano prevalenco BP med populacijo, okuženo s humanim virusom imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus*, HIV) (76–78). V nedavni raziskavi so pokazali, da so pri populaciji, okuženi s HIV, BP prisotni v 36 % (76). Ugotovili so tudi, da je skupina HIV-pozitivnih bolnikov z izraženimi BP v primerjavi s skupino HIV-pozitivnih bolnikov brez pridruženih BP povprečno že dlje časa okužena (76). Graham s sodelavci je ugotovil zelo veliko prevalenco BP pri malavijskih otrocih (83 %), ki so bili hkrati okuženi s HIV in tuberkulozo. BP so tako predlagali za indikator ugotavljanja otroških okužbo s HIV na območjih z visoko prevalenco te bolezni (77). V podobnih raziskavah se BP niso pokazali kot dober pokazatelj okužbe s HIV (79).

V več raziskavah so preučevali mehanizem nastanka BP oz. HOA pri bolnikih, okuženih s HIV (80–82). V večini primerov imajo bolniki prizadeta pljuča, zato je treba ob pojavu BP ali simptomov in znakov HOA vedno izključiti oportunistične okužbe, kot sta pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jiroveci*, ali pljučna tuberkuloza (80). Pri nekaterih pa vzroka za nastanek BP oz. HOA niso ugotovili, vendar so ugotovili izboljšanje po aplikaciji protiretrovirusnih zdravil. Na podlagi tega so nastanek HOA pripisali kar sami okužbi s HIV (81). Patogeneza nastanka BP pri bolnikih, okuženih s HIV, brez pljučne prizadetosti še vedno ni povsem pojasnjena, je pa najverjetneje povezana s prekomernim sproščanjem različnih citokinov, kar pojasnjuje Ascerhl s sodelavci, ki je dokazal, da okužba s HIV povečuje izločanje VEGF iz limfocitov T (82).

PRIMARNA HIPERTROFIČNA OSTEOARTROPATIJA

Primarna hipertrofična osteoartropatija (PHOA) ali pahidermoperiostoza (PDP) je redka genetska bolezen, ki prizadene kožo

in kosti (12). Leta 1935 so Touraine, Solente in Golé PHOA opredelili kot primarno obliko HOA in jo ločili od veliko pogostejše sekundarne HOA, ki je vedno posledica neke druge primarne bolezni (83). PHOA zato imenujemo tudi Touraine-Solente-Goléjev sindrom. Bolezen je redka in predstavlja tri do pet odstotkov vseh primerov HOA, njena natančna prevalenca in incidenca v splošni populaciji pa nista znani (84). Prizadene predvsem moške, z razmerjem moški : ženske = 9 : 1 (85).

Po sedanjih ugotovitvah se bolezen lahko deduje avtosomno dominantno ali avtosomno recesivno. V približno polovici primerov je bil pri družinah dokazan prenos po avtosomno dominantni poti, z veliko stopnjo klinične variabilnosti in penetrance (11). Sodeč po nedavnih genetskih raziskavah lahko PHOA klasificiramo kot tip 1, če je vzrok mutacija v genu, ki kodira 15-hidroksiprostaglandin dehidrogenazo (15-HPGD), in tip 2, če je vzrok mutacija v genu, ki kodira prenašalec za prostaglandine SLCO2A1 (33, 34). Oba produkta genov sta vpletena v metabolne poti razgradnje PGE₂, ki je zaradi tega osrednja molekula v patogenezi PHOA (33, 34). Pojav simptomov in znakov bolezni ima bifazno porazdelitev, in sicer je pri tipu 1 vrh pojavnosti v prvem letu starosti, pri tipu 2 pa v času pubertete (12). Po izbruhu bolezen napreduje do odrasle dobe, ko se ustali ali spontano izboljša (11).

Diagnostični kriteriji, ki definirajo PHOA, vključujejo prisotnost BP, periostoze (izgradnja nove subperiostalne kostnine in zatekanje periartikularnega tkiva) in pahidermije (zadebelitev kože na področju glave) (86). BP so najpogostejši klinični znak PHOA, pri blagih oblikah te bolezni pa so lahko celo edini (12). Prizadetost kože je posledica dermalne ali žlezne hipertrofije. Dermalna hipertrofija se kaže kot zadebelitev in gubanje kože na obrazu in skalpu (lat. *cutis verticis gyrata*). Žlezna hipertrofija se lahko kaže kot hipertrofija žlez lojnic

s posledično seborejo (seboroični dermatitis), blefaroptozo in aknami ali pa kot hipertrofija žlez znojnic s posledično hiperhidrozo (12). Sklepi z izlivi ali brez njih so prizadeti v 20–40 %, in sicer so najpogostejše prizadeti kolena, gležnji in zapestje (12). Glede na obseg tkivne prizadetosti ločimo klinično tri podtipse bolezni: popolno obliko, ki je fenotipsko povsem izražena; nepopolno, za katero je značilna izolirana kostna prizadetost z minimalnimi kožnimi spremembami; in atipično obliko (fr. *forme fruste*), za katero je značilna pahidermija z minimalnimi kostnimi spremembami (12).

V zadnjih letih so raziskovalci opazili, da je PHOA lahko podoben palindromu. Določen delež bolnikov s PHOA sčasoma razvije sekundarne bolezni ali zaplete, ki v obratnih okoliščinah, če se pojavijo prvi, povzročijo sekundarno HOA. Primeri vključujejo bolnike s PHOA v povezavi s Crohnovo boleznijo, mielofibrozo in odprtim Botallovim vodom, katerega simptomatika PHOA se kljub uspešni zapori voda ne izboljša (62). Vzrok tega palindroma ostaja nepojasnjen, najverjetneje pa igra osrednjo vlogo VEGF, ki je povišan pri vseh zgoraj omenjenih boleznih (23, 87, 88).

PHOA je treba diagnostično ločiti od sekundarne HOA. Kostna prizadetost je v sklopu sekundarne HOA hujša in hitreje napredujoča, medtem ko so kožne spremembe odsotne ali le neznatne. Tvorba periosta je pri PHOA obilna in neenakomerno razporejena, medtem ko je pri sekundarni HOA linearna in gladka (12). Podobno klinično sliko kot PHOA ima lahko tudi akromegalija, vendar bolniki z akromegalijo nimajo BP in periostitisa (85). Podobno se lahko izraža tudi sindrom POEMS (polinevropatija, organomegalija, endokrinopatija, monoklonska gamopatija, kožne spremembe). Bolniki s sindromom POEMS imajo poleg mastne hipertrofične kože lahko tudi BP in znake periostitisa. Diferencialno diagnostično ga od PHOA ločimo po prisotnosti monoklonskega zobca (85). Dru-

gi zapleti PHOA so še anemija, hipoalbuminemija, peptični ulkus, gastritis, karcinom želodca, Ménièreova bolezen, kompresijska nevropatija in drugo (12).

Priporočena simptomatska terapija za PHOA vključuje uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil (angl. *nonsteroidal anti-inflammatory drug*, NSAID), ki poleg lajšanja bolečin v sklepih zmanjšajo tudi prekomerno znojenje in izločanje loja (34). Novejše terapije vključujejo uporabo bisfosfonatov (pamidronata, zoledronske kisline). Pri funkcionalno motečih obraznih kožnih gubah ali zadebeljenih vekah, ki onemogočajo normalen pogled, pride v poštev tudi plastična korekcija (89).

UNILATERALNI BETIČASTI PRSTI

Nastanek BP oz. HOA je v veliki večini simetričen in obojestranski, v majhnem odstotku pa je lahko asimetričen, bodisi unilateralen bodisi unidigitalen. Različne vzroke asimetričnih BP prikazuje tabela 3. Največkrat je asimetrični nastanek BP posledica lokalne vaskularne lezije, ki spremeni regionalni obtok (90). Opisani so tudi primeri BP na prizadeti roki bolnikov s hemiplegijo, vendar je prevalenca nizka (1,9 %), patogeneza pa nejasna (91). Do leta 2006 je bilo opisanih 26 primerov bolnikov, ki so razvili sekundarno HOA zaradi okužene žilne proteze (92). Od teh je 77 % razvilo sekundarno HOA na ipsilateralni strani distalno od okužene žilne proteze (92). Prisotnost kronično okuženega vsadka lahko povzroči tvorbo strdkov in posledično izločanje VEGF, ki ima vpliv distalno od prizadete okončine. Simptomi in znaki, ki so značilni za HOA, so lahko prvi pokazatelj okuženega žilnega vsadka. Z zgodnjo diagnozo in ustreznim zdravljenjem lahko bistveno izboljšamo prognozo (92).

PSEVDOBETIČASTI PRSTI

Psevdobetičasti prsti (psevdo-BP) so definirani kot atipični BP, za katere je značilna nesimetrična prizadetost prstov in radiološ-

Tabela 3. Različni vzroki asimetričnih betičastih prstov (90, 91, 93–99).

Vzroki asimetričnih betičastih prstov	
okužba žilnega vsadka	kavzalgija
arteriovenska dializna fistula	hemiplegija
anevrizma aorte in njenih vej (travmatska)	anomalije aortnega loka
Takayasujev arteriitis	pljučna hipertenzija s patentnim arterioznim duktusom
fibromuskularna displazija	sarkoidoza
Pancoastov tumor	rekurentna dislokacija ramenskega sklepa

ki znaki resorpcije terminalnih členkov (akroosteoliza) (100). Nastanek psevdobp je v večini primerov povezan s sekundarnim hiperparatiroidizmom zaradi ledvične odpovedi, spremembe pa so posledica kolapsa mehkega tkiva zaradi erozije terminalnega članka (101). Opisani so tudi primeri subungvalnih hemangiomov, kromosomskih anomalij, primarnega hiperparatiroidizma zaradi karcinoma ščitnice, sarkoidoze in skleroderme (100). Pri ločevanju psevdobp od »pravih« BP nam lahko pomaga nekaj kriterijev, čeprav ločevanje včasih ni mogoče (93, 100, 101):

- Pri psevdobp je kot med nohtno posteljico in proksimalno gubo (Lovibondov kot) ohranjen in ne presega 180°, medtem ko pri »pravih« BP kot presega 180°.
- Psevdobp so povezani z drugimi sistemskimi boleznimi kot »pravi« BP, čeprav lahko določene bolezni povzročajo oba tipa BP (npr. sarkoidoza).
- Pri psevdobp je prizadetost prstov načeloma nesimetrična, čeprav so dokumentirani primeri psevdobp s simetrično prizadetostjo. Opisani pa so bili tudi primeri unilateralnih »pravih« BP npr. zaradi arterijskih anevrizem, žilnih poškodb ali okužb žilnega vsadka.
- Značilna radiološka najdba pri psevdobp je akroosteoliza za razliko od zadebelitve periosta pri »pravih« BP.
- Pri psevdobp ni znakov periostitisa ali artritisa, ki so za HOA značilni.

KLINIČNA OCENA BETIČASTIH PRSTOV

Če so BP razviti do končnega stadija, lahko diagnozo postavimo že na podlagi izgleda. Diagnoza je težavna pri BP v začetnih stadijih, saj so lahko zelo podobni normalnemu prstu.

Za diagnozo BP se uporabljajo tako kvalitativne kakor tudi kvantitativne metode. S palpacijo baze nohtne plošče dobi preizkuševalec s pritiskom nohta proti distalnemu členu občutek, da noht »plava« v mehkem tkivu, pri napredovalem stadiju pa lahko celo otipa proksimalni rob nohta (10).

Schamrothov test

V klinični praksi je zelo preprost, hiter in pogosto uporabljen tako imenovani Schamrothov test. Prvi ga je opisal Leo Schamroth, ki so se mu zaradi subakutnega endokarditisa razvili BP in so po ustrezni kirurški operaciji po določenem času izginili (102). Schamrothov znak je obliteracija normalne odprtine v obliki diamanta, ki se običajno pojavi, ko staknemo skupaj dorzalni površini ujema-jočih se prstov nasprotnih rok (slika 2).

Poleg subjektivne ocene obstajajo za določitev BP tudi kvantitativne metode. Najzanesljivejši parametri, s katerimi lahko BP objektivno ocenimo, so: razmerje debeline članka, profilni kot in hiponihijski kot.

Razmerje debeline članka

To je razmerje med debelino proksimalne kožne gube distalnega članka in debelino



Slika 2. Schamrothov test. Pri normalnih prstih (levo) se pri stiku dorzalnih površin ujemajočih se prstov nasprotnih rok pojavi okno v obliki diamanta (leva puščica). Pri betičastih prstih (desno) kót zaradi povečane količine tkiv ob nohtni posteljici obliterira in postane podoben črki V (desna puščica) (103).

distalnega interfalangealnega sklepa (slika 3) (10). Pri normalnem prstu je debelina proksimalne kožne gube distalnega članka manjša kot debelina distalnega interfalangealnega sklepa. Pri BP se distalni del članka zadebeli in razmerje obrne. Rice in Rowland, ki sta ta test prva opisala, sta določila, da mora biti za potrditev BP razmerje večje ali enako 1,1 (104).

Profilni kot ali Lovibondov znak

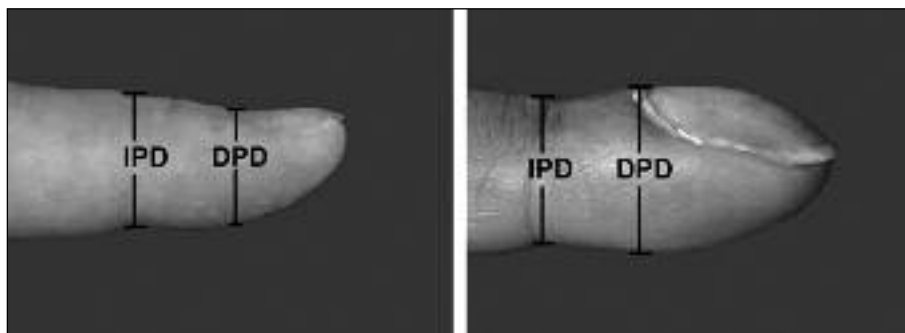
To je kot, ki ga tvorita nohtna posteljica in koža, ki prekriva proksimalni del distalnega članka in pri normalnem prstu znaša okoli 160° (slika 4) (10). Lovibond, ki je ta test prvi opisal, je opazil, da se pri nastan-

ku BP ta kot povečuje in je za mejo določil vrednost 180° (105).

Hiponihijski kot

To je kot, ki ga tvorita proksimalni del distalnega članka in hiponihij in je običajno manjši od 192° (slika 4) (10).

Leta 2001 je Myers s sodelavci zbrala in analizirala vse do tedaj objavljene raziskave, ki so pri kliničnem pregledu uporabljale objektivna merila za ocenjevalce BP. Ugotovila je, da sta za ugotavljanje BP najnatančnejša in najzanesljivejša Lovibondov test, če je kot večji od 176° , in izračun razmerja debeline članka, če je le-to višje od 1,0 (10).



Slika 3. Razmerje debeline članka. Za izračun razmerja debeline članka delimo debelino proksimalne kožne gube distalnega članka (angl. *distal phalangeal finger depth*, DPD) z debelino distalnega interfalangealnega sklepa (angl. *interphalangeal finger depth*, IPD). Pri normalnem prstu (levo) je DPD manjša od IPD, pri betičastih prstih je razmerje obratno (103).

Za določitev objektivnih parametrov obstajajo različni merski inštrumenti npr. šestila, grafoskop s projekcijo kotov na platno, mavčni odlitki, ki pa v klinični praksi največkrat niso na voljo. Abel s sodelavci je pokazal, da je Schamrothov test v primerjavi z določanjem razmerja debeline členka s šestili še vedno dovolj specifična in senzitivna metoda za določanje BP z nizkim odstotkom lažno negativnih rezultatov (103).

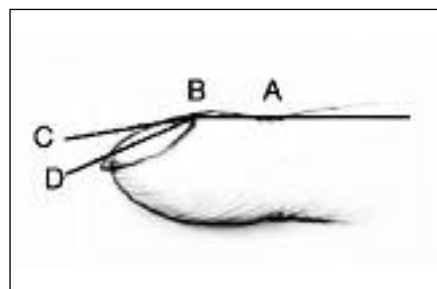
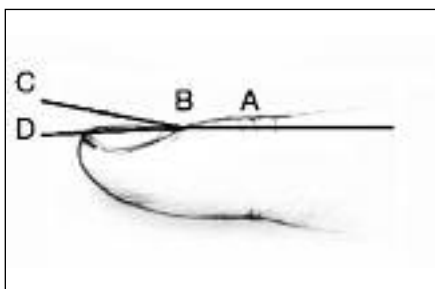
V sodobnejši diagnostiki ocene BP obstajata še dve metodi. Prva je ocena BP s pomočjo digitalne fotografije in računalniške analize (106, 107). V primerjavi s klasičnimi metodami je natančnejša in zanesljivejša, hkrati pa je metoda preprosta, hitra in dopušča možnost za dolgotrajnejše shranjevanje podatkov. Najnovejša diagnostična metoda za oceno BP pa je visoko frekvenčni ultrazvočni posnetek konice prstov (108). Metoda, ki meri nov parameter SDUN (angl. *soft tissue depth under the nail*), je preprosta, lahko izvedljiva in zelo specifična za odkrivanje zgodnjih znakov BP (108).

DIAGNOZA IN DIFERENCIALNA DIAGNOZA HIPERTROFIČNE OSTEOARTROPATIJE

Diagnoza HOA temelji na prisotnosti triade BP, periostitisa dolgih cevastih kosti in bolečih, oteklih sklepov. Periostitis, za katerega je značilna tvorba nove kostnine, je radiološko najznačilnejši znak HOA, ki se

kaže z difuzno pekočo bolečino v kosteh in oteklo okončino (14). Najbolj je izrazit na metadiafiznih predelih dolgih cevastih kosti z značilnim simetričnim scintigrafskim privzemom in obojestransko prizadetostjo (109). Najpogosteje so prizadete dolge kosti spodnjih okončin (tibia, fibula, femur) redkeje pa ulna, radius, humerus, kalkaneus, metatarzalne kosti, metakarpalne kosti ter proksimalni in srednji členki prstov rok in/ali nog (109, 110). Za ugotavljanje in oceno HOA je najboljčutiljivejša metoda scintigrafija skeleta, ki za radiofarmak uporablja radioaktivni tehnecij (Tc-99m MDT) (109). Čeprav za postavitev diagnoze lahko uporabimo tudi rentgensko slikanje, je scintigrafija metoda izbora, ker je poleg zgodnejšega odkrivanja sprememb na kosteh možno tudi natančnejše opazovanje napredovanja ali regresije prvotne bolezni (109, 111). Zaradi naprednih radioloških tehnik lahko ugotovimo začetne znake periostitisa že pred pojavom BP. V literaturi so opisani redki primeri HOA, pri kateri BP niso prisotni in tako predstavljajo nepopolno obliko HOA (8, 112).

Pogost znak HOA je tudi simetrični sinovitis, zaradi katerega imajo bolniki boleče in otekle sklepe. Najpogosteje sta prizadeta koleno in gleženj, možna pa je tudi prizadetost zapestja, metakarpofalangealnih sklepov in proksimalnih interfalangealnih sklepov, kar lahko daje podobno klinično sliko kot revmatoidni artritis (RA) (14, 113). HOA se od RA loči po tem, da je sklepni izliv



Slika 4. Prst na levi prikazuje normalen profilni kot (ABC) in normalen hiponihijski kot (ABD). Prst na desni prikazuje povečan profilni in hiponihijski kot (10).

nevetne etiologije, da je oteklina posledica proliferacije kostnine in ne posledica avtoimunsko pogojenega vnetja ter da bolečina ni omejena samo na sklep (113, 114). Klinična slika HOA je lahko podobna tudi različnim miopatijam in revmatični polimialgiji. Za izključitev je treba opraviti dodatne teste, kot sta ocena proksimalne mišične moči in določitev koncentracije mišičnih encimov (14, 113). Zaradi razlike v nadaljnji terapevtski obravnavi je odločilnega pomena ločiti skeletno prizadetost v sklopu HOA od kostnih metastaz, ki za razliko od HOA povzročijo nesimetrično prizadetost (113). Bolečina neznanega izvora v okončinah s prizadetostjo sklepov z BP ali brez njih mora vedno postaviti sum na HOA in sprožiti ustrezno diagnostično obravnavo.

DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA BOLNIKA Z BETIČASTIMI PRSTI IN HIPERTROFIČNO OSTEOARTROPATIJO

Ko diagnosticiramo BP oz. HOA, moramo vso nadaljnjo diagnostiko usmeriti v odkrivanje morebitnega vzroka. Pri diagnostični obravnavi obojestranskih BP sta potrebni čim popolnejša anamneza in klinični status, saj se lahko le tako bolj specifično usmerimo med širokim spektrom bolezni. S podrobno družinsko anamnezo je treba izključiti možnost PHOA. Ker ima bolezen različno stopnjo klinične variabilnosti in penetrance, lahko tudi izolirana prisotnost BP pomeni eno od oblik PHOA (11). Če dokažemo prisotnost BP, moramo vedno iskati simptome in znake HOA, saj to pri odraslih pomeni 90-odstotno verjetnost, da ima ta oseba malignom ali ga bo v kratkem razvila (14, 66). Ker je pljučna patologija, še posebej primarni pljučni rak, najpogostejši vzrok BP oz. HOA, je treba biti pozoren na simptome in znake pljučne prizadetosti. Algoritem ukrepanja podrobneje prikazuje slika 5. Včasih pa kljub številnim diagnostičnim preiskavam etiologije BP ne moremo opredeliti (t. i. idiopatski BP).

Pri diagnostični obravnavi enostranskih BP je možnih vzrokov manj. Vzrok so lahko nevrološke motnje (hemiplegija) ali pa je vzrok v lokalnih žilnih lezijah (okužba žilnega vsadka, poškodbe arterij, aneurizma, arteriitis, arteriovenska dializna fistula). Če prepričljivega vzroka ne odkrijemo, lahko bolniku naredimo arteriografijo in odkrijemo morebitno patologijo v poteku aorte in njenih vej. Algoritem ukrepanja podrobneje prikazuje slika 6.

ZDRAVLJENJE HIPERTROFIČNE OSTEOARTROPATIJE

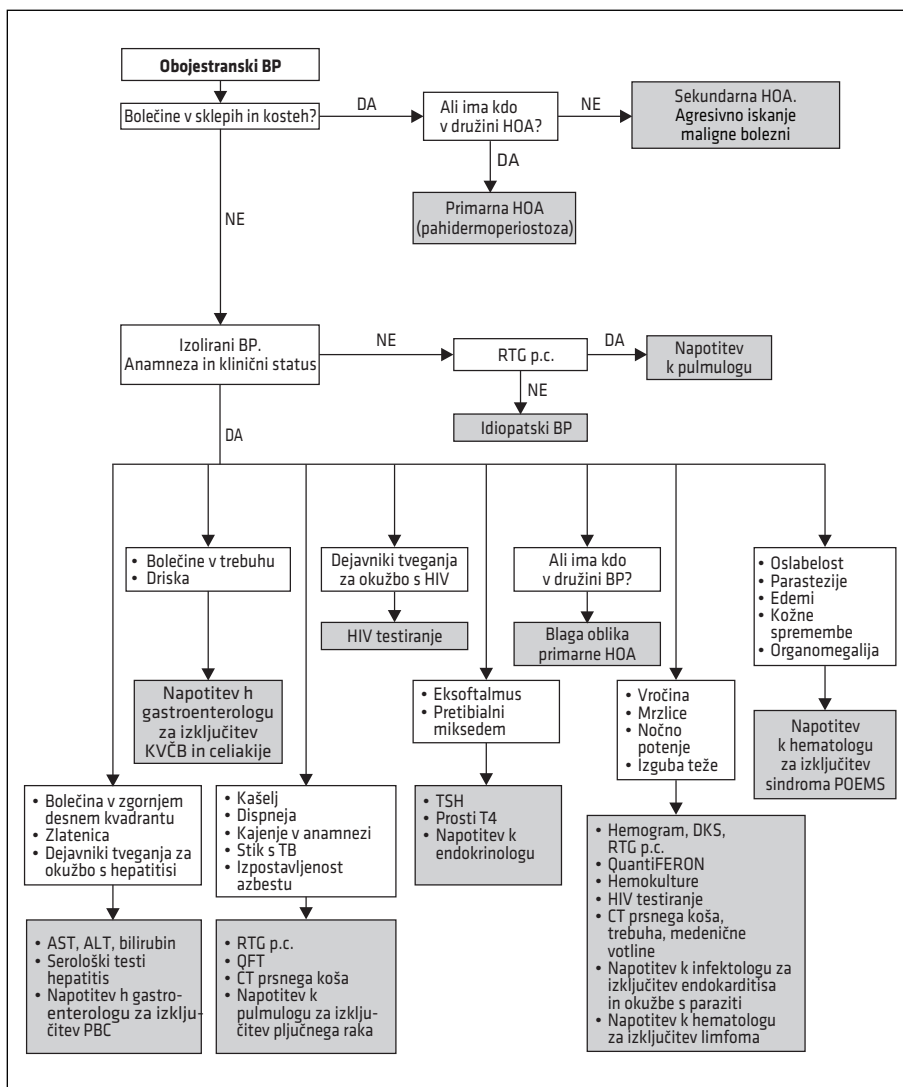
HOA je sindrom, ki lahko povzroča hude bolečine v sklepih in kosteh ter lahko izrazito zmanjša kakovost življenja (114). Zdravljenje HOA je odvisno od primarne bolezni, razdelimo pa ga na vzročno in simptomatsko. Pri vzročnem zdravljenju poizkušamo neposredno odpraviti primarni vzrok: s kirurško resekcijo tumorja, kemoterapijo, radioterapijo, z zdravljenjem okuženega žilnega presadka ali s transplantacijo prizadetega organa. Številne raziskave potrjujejo, da se simptomi in znaki HOA izboljšajo ali celo izginejo, če primarni vzrok uspešno ozdravimo (115–118).

Če primarnega vzroka ne moremo najti oz. je bolezen na zdravljenje refraktarna, bolečine lajšamo s simptomatsko terapijo. V literaturi je opisanih nekaj vrst zdravljenja z različno uspešnostjo, enotna terapevtska shema pa zaradi majhnega števila bolnikov še ne obstaja. Leta 2011 je Nguyen s sodelavci v preglednem članku ugotovila, da se za simptomatsko zdravljenje največkrat uporabljajo NSAID in bisfosfonati, novejša raziskava pa opisujejo še zdravljenje s somatostatinskimi analogi in specifičnimi monoklonskimi protitelesi (118).

NSAID prek inhibicije encimov vplivajo na metabolne poti, ki so vpletene v nastanek prostaglandinov. Raziskava Kozaka in sodelavcev iz leta 2006 je pri bolnici z refraktarno HOA ugotovila hitro izboljšanje simptomov po infuziji rofekoksiba, ki je selektivni

inhibitor encima ciklooksigenaza 2 (30). Ta naj bi prek zmanjšane sinteze PGE₂ pomembno vplival na patogenezo BP oz. HOA. Ugoden vpliv na zdravljenje HOA so dokazali tudi z uporabo drugih NSAID (ketorolak, indometacin) (118).

V zadnjem času je več raziskav potrdilo izboljšanje simptomov HOA po uporabi pamidorata in zoledronske kisline, zdravil iz skupine bisfosfonatov (119–121). Bisfosfonati prek inhibicije osteoklastov vplivajo na remodelacijo kostnine, poleg tega pa so



Slika 5. Algoritem ukrepanja ob odkritju obojestranskih betičastih prstov. ALT – alanin aminotransferaza, AST – aspartat aminotransferaza, BP – betičasti prsti, CT – računalniška tomografija, DKS – diferencialna krvna slika, HOA – hipertrofična osteoartropatija, KVČB – kronična črevesna vnetna bolezen, T4 – tiroksin, TB – tuberkuloza, sindrom POEMS – sindrom, ki vključuje polinevropatijo, organomegalijo, endokrinopatijo, monoklonsko gamopatijo in kožne spremembe, PBC – primarna biliarna ciroza, TSH – tiroideo stimulirajoči hormon, QFT – quantiFERON® (13).

dokazali tudi, da pri bolnikih, ki imajo HOA sekundarno zaradi malignoma, neposredno zmanjšujejo koncentracijo VEGF (120).

V nekaterih raziskavah so dokazali, da somatostatinski analog oktreotid zavira učinke VEGF in zmanjšuje endotelijsko proliferacijo in lahko tako uspešno blaži simptome HOA (122).

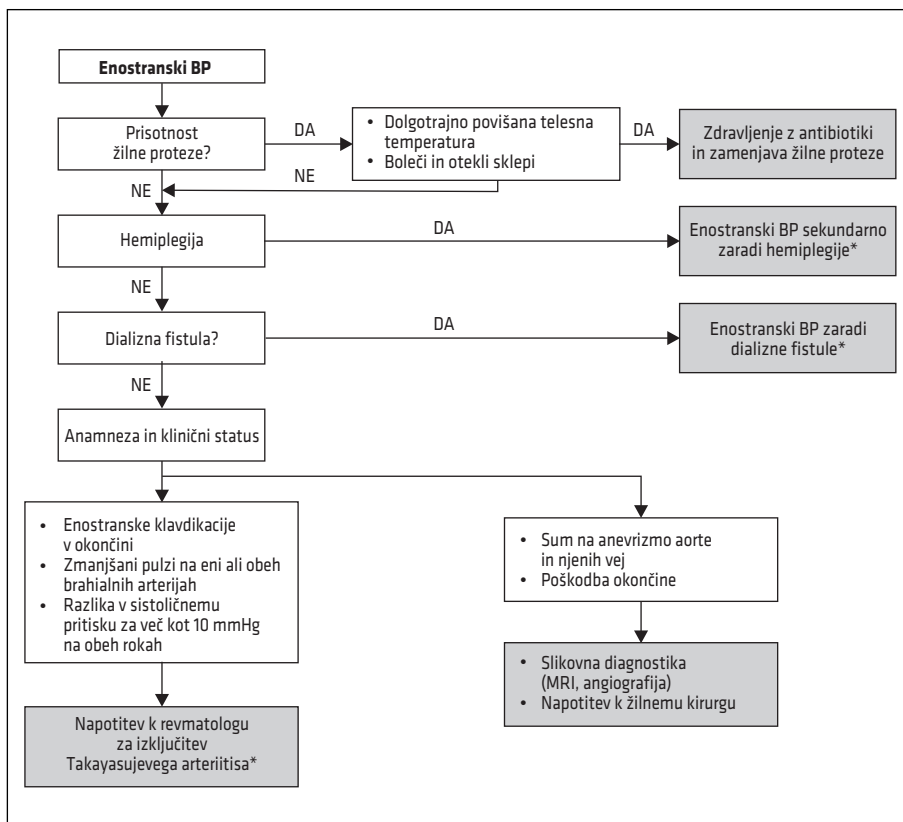
Zaradi napredka tehnologije se v zadnjem času opravlja vse več raziskav na področju specifičnih monoklonskih protiteles. Ker je VEGF ena od osrednjih molekul v patogenezi BP oz. HOA, preučujejo, ali bi simptome HOA lahko zdravili s specifičnim protitelesom proti VEGF, bevacizumabom. Novejša raziskava je pokazala izboljšanje simptomov HOA zaradi pljučne-

ga adenokarcinoma po terapiji z gefetinibom (zaviralcem tirozinske kinaze) in tako opozorila na njegovo morebitno vlogo pri zdravljenju HOA (123).

Za dokončen dokaz uspešnosti katere koli od zgoraj naštetih zdravil bodo potrebne natančne randomizirane kontrolirane raziskave, ki bodo opravljene na večjem populacijskem vzorcu.

ZAKLJUČEK

BP so eden najstarejših kliničnih znakov in se lahko pojavijo skupaj s periostitisom ter bolečimi in oteklimi sklepi, kar predstavlja sindrom HOA. Poznamo primarno in sekundarno obliko sindroma, pri čemer je slednja veliko pogostejša. Vzrok za nastanek sekun-



Slika 6. Algoritem ukrepanja ob odkritju enostranskih betičastih prstih. BP – betičasti prsti, MRI – slikanje z magnetno resonanco, * – zelo redko (13).

darne HOA so različne bolezni, med katerimi 80 % predstavljajo maligne pljučne bolezni. BP in HOA v klinični praksi ne srečamo pogosto, vendar je njihovo prepoznavanje bistveno. S tem preglednim člankom smo želeli bralcu na celosten način predstaviti oba sindroma, njune patogeneze, širok

spekter bolezni, ki ju lahko povzroči, najuporabnejše metode njunega diagnosticiranja in algoritma ukrepanja po njunem odkritju. Prepoznavanje BP ali HOA je lahko ključ do hitre diagnoze in uspešnega zdravljenja prvotne bolezni.

LITERATURA

1. Sarkar M, Mahesh D, Madabhavi I. Digital clubbing. *Lung India*. 2012; 29 (4): 354–62.
2. Martinez-Lavin M. Exploring the cause of the most ancient clinical sign of medicine: finger clubbing. *Semin Arthritis Rheum*. 2007; 36 (6): 380–5.
3. Bamberger E. Ueber Knochenveränderungen bei Chronischen Lungen und Herzkrankheiten. *Zeitschr Klin Med*. 1891; 18: 193–217. Nemščina.
4. Marie P. De l'ostéo arthropathie hypertrophiante pneumique. *Revue de Médecine*. 1890; 10: 1–36. Francoščina.
5. Martinez-Lavin M, Mansilla J, Pineda C, et al. Evidence of hypertrophic osteoarthropathy in human skeletal remains from pre-hispanic Mesoamerica. *Ann Intern Med*. 1994; 120 (3): 238–41.
6. Martinez-Lavin M. Hypertrophic osteoarthropathy. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, eds. *Rheumatology*. 4th ed. Edinburgh: Mosby; 2007.
7. Martinez-Lavin M, Matucci-Cerinic M, Jajic I, et al. Hypertrophic osteoarthropathy: consensus on its definition, classification, assessment and diagnostic criteria. *J Rheumatol*. 1993; 20 (8): 1386–7.
8. Clarke S, Barnsley L, Peters M, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy without clubbing of the digits. *Skeletal Radiol*. 2001; 30 (11): 652–5.
9. Davies RA, Darby M, Richards MA. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in pulmonary metastatic disease. A case report and review of the literature. *Clin Radiol*. 1991; 43 (4): 268–71.
10. Myers KA, Farquhar DR. The rational clinical examination. Does this patient have clubbing? *JAMA*. 2001; 286 (3): 341–7.
11. Castori M, Sinibaldi L, Mingarelli R, et al. Pachydermoperiostosis: An update. *Clin Genet*. 2005; 68 (6): 477–86.
12. Zhang Z, Zhang C, Zhang Z. Primary hypertrophic osteoarthropathy: an update. *Front Med*. 2013; 7 (1): 60–4.
13. Spicknall KE, Zirwas MJ, English IJC. Clubbing: An update on diagnosis, differential diagnosis, pathophysiology, and clinical relevance. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52 (6): 1020–9.
14. Yao QP, Altman RD, Brahn E. Periostitis and hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: report of 2 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2009; 38 (6): 458–66.
15. Reynen K, Daniel WG. Idiopathic clubbing. *N Engl J Med*. 2000; 343 (17): 1235.
16. Peerbhoy MS, Rajan KE, Deoskar RB, et al. Idiopathic clubbing. *J Assoc Physicians India*. 2006; 54: 506.
17. Vandemergel X, Renneboog B. Prevalence, aetiologies and significance of clubbing in a department of general internal medicine. *Eur J Intern Med*. 2008; 19 (5): 325–9.
18. Helvacı MR, Aydın LY, Aydın Y. Digital clubbing may be an indicator of systemic atherosclerosis even at microvascular level. *Health Med*. 2012; 6 (12): 3977–81.
19. Dickinson CJ, Martin JF. Megakaryocytes and platelet clumps as the cause of finger clubbing. *Lancet*. 1987; 2 (8573): 1434–5.
20. Matuc-Cerinic M, Martinez-Lavin M, Rojo F, et al. Von Willebrand-factor antigen in hypertrophic osteoarthropathy. *J Rheumatol*. 1992; 19 (5): 765–7.
21. Atkinson S, Fox SB. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and platelet-derived growth factor (PDGF) play a central role in the pathogenesis of digital clubbing. *J Pathol*. 2004; 203 (2): 721–8.

22. Silveri F, DeAngelis R, Argentati F, et al. Hypertrophic osteoarthropathy: endothelium and platelet function. *Clin Rheumatol*. 1996; 15 (5): 435–9.
23. Silveira LH, Martinez-Lavin M, Pineda C, et al. Vascular endothelial growth factor and hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. 2000; 18 (1): 57–62.
24. Olan F, Portela M, Navarro C, et al. Circulating vascular endothelial growth factor concentrations in a case of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy. Correlation with disease activity. *J Rheumatol*. 2004; 31 (3): 614–6.
25. Vazquez-Abad D, Martinez-Lavin M. Macrothrombocytes in the peripheral circulation of patients with cardiogenic hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. 1991; 9 (1): 59–62.
26. Fox SB, Day CA, Gatter KC. Association between platelet microthrombi and finger clubbing. *Lancet*. 1991; 338 (8762): 313–4.
27. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr rev*. 2004; 25 (4): 581–611.
28. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J*. 1999; 13 (1): 9–22.
29. Seifert W, Kühnisch J, Tüysüz B, et al. Mutations in the prostaglandin transporter encoding gene *SLCO2A1* cause primary hypertrophic osteoarthropathy and isolated digital clubbing. *Hum Mutat*. 2012; 33 (4): 660–4.
30. Kozak KR, Milne GL, Morrow JD, et al. Hypertrophic osteoarthropathy pathogenesis: A case highlighting the potential role for cyclo-oxygenase-2-derived prostaglandin E2. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006; 2 (8): 452–6.
31. Letts M, Pang E, Simons J. Prostaglandin-induced neonatal periostitis. *J Pediatr Orthop*. 1994; 14 (6): 809–13.
32. Coggins KG, Coffman TM, Koller BH. The hippocratic finger points the blame at PGE2. *Nat Genet*. 2008; 40 (6): 691–2.
33. Uppal S, Diggie CP, Carr IM, et al. Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy. *Nat Genet*. 2008; 40 (6): 789–93.
34. Zhang Z, He JW, Fu WZ, et al. A novel mutation in the *SLCO2A1* gene in a Chinese family with primary hypertrophic osteoarthropathy. *Gene*. 2013; 521 (1): 191–4.
35. Hirakata Y. Elevated serum transforming growth factor beta1 level in primary lung cancer patients with finger clubbing. *Eur J Clin Invest*. 1996; 26 (9): 820–3.
36. Hojo S, Fujita J, Yamadori I, et al. Hepatocyte growth factor and digital clubbing. *Intern Med*. 1997; 36 (1): 44–6.
37. Altman RD, Tenenbaum J. Hypertrophic osteoarthropathy. In: Ruddy S, Harris E, Sledge C, eds. *Kelly's textbook of rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
38. Faller BA, Atkinson JP. New-onset clubbing associated with lung cancer. *N Engl J Med*. 2008; 359 (11): 15.
39. Macedo AG, Mattos LED, Fusari VC, et al. Digital clubbing as the initial diagnosis of bronchogenic cancer. *An Bras Dermatol*. 2004; 79 (4): 457–62.
40. Ito T, Goto K, Yoh K, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy as a paraneoplastic manifestation of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010; 5 (7): 976–80.
41. Erkan ML, Findik S, Kandemir B, et al. The prevalence of clubbing in different types of lung cancer. *Ann Saudi Med*. 2002; 22 (5): 295–6.
42. Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD. Digital clubbing and lung cancer. *Chest*. 1998; 114 (6): 1535–7.
43. Rassam JW, Anderson G. Incidence of paramalignant disorders in bronchogenic carcinoma. *Thorax*. 1975; 30 (1): 86–90.
44. Liam CK. Clubbing of the fingers in patients with primary lung cancer. *Med J Malaysia*. 1997; 52 (2): 186–7.
45. Baughman RP, Gunther KL, Buchsbaum JA, et al. Prevalence of digital clubbing in bronchogenic carcinoma by a new digital index. *Clin Exp Rheumatol*. 1998; 16 (1): 21–6.
46. Izumi M, Takayama K, Yabuuchi H. Incidence of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with primary lung cancer. *Respirology*. 2010; 15 (5): 809–12.
47. Flueckiger F, Fotter R, Hausegger K, et al. Hypertrophic osteoarthropathy caused by lung metastasis of an osteosarcoma. *Pediatr Radiol*. 1989; 20 (1–2): 128–30.
48. Banerjee AK, Carvalho P. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy due to a pulmonary metastasis from a soft tissue sarcoma. *Clin Nucl Med*. 1991; 16 (4): 270–2.
49. Ali N, Abbasi AN, Karsan F, et al. A case of finger clubbing associated with nasopharyngeal carcinoma in a young girl, and review of pathophysiology. *J Pak Med Assoc*. 2009; 59 (4): 253–4.
50. Thompson MA, Warner NB, Hwu WJ. Hypertrophic osteoarthropathy associated with metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2005; 15 (6): 559–61.

51. Chen YC, Tiu CM, Bai LY, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with disease progression in renal cell carcinoma. *J Chin Med Assoc.* 2003; 66 (1): 63–6.
52. McGavin C, Hughes P. Finger clubbing in malignant mesothelioma and benign asbestos pleural disease. *Respir Med.* 1998; 92 (4): 691–2.
53. Meltzer E, Noble P. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3: 8.
54. Kanematsu T, Kitaichi M, Nishimura K, et al. Clubbing of the fingers and smooth-muscle proliferation in fibrotic changes in the lung in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 1994; 105 (2): 339–42.
55. Ozcay F, Ozbek N, Saatci U. Relapsing hypertrophic osteoarthropathy in a child with bronchiectasis. *Indian Pediatr.* 2002; 39 (12): 1152–6.
56. Habesoglu M, Ugurlu A, Eyuboglu F. Clinical, radiologic, and functional evaluation of 304 patients with bronchiectasis. *Ann Thorac Med.* 2011; 6 (3): 131–6.
57. Paton JY, Bautista DB, Stabile MW, et al. Digital clubbing and pulmonary function abnormalities in children with lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 1991; 10 (1): 25–9.
58. Kitis G, Thompson H, Allan RN. Finger clubbing in inflammatory bowel disease: Its prevalence and pathogenesis. *Br Med J.* 1979; 2 (6194): 825–8.
59. Griga T, Voigt E, Gretzer B, et al. Increased production of vascular endothelial growth factor by intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology.* 1999; 46 (26): 920–3.
60. Scaldaferrri F, Vetrano S, Sans M, et al. VEGF-A links angiogenesis and inflammation in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Gastroenterology.* 2009; 136 (2): 585–95.
61. Collins CE, Rampton DS. Platelet dysfunction: a new dimension in inflammatory bowel disease. *Gut.* 1995; 36 (1): 5–8.
62. Martinez-Lavin M, Vargas A, Rivera-Vinas M. Hypertrophic osteoarthropathy: A palindrome with a pathogenic connotation. *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20 (1): 88–91.
63. Martinez-Lavin M, Bobadilla M, Casanova J. Hypertrophic osteoarthropathy in cyanotic congenital heart disease. Its prevalence and relationship to bypass of the lung. *Arthritis Rheum.* 1982; 25 (10): 1186–93.
64. Ozdemir B, Sentürk T, Kaderli AA, et al. Postoperative regression of clubbing at an unexpected rate in a patient with aortic and mitral valve replacement due to infective endocarditis. *Ir J Med Sci.* 2009; 178 (3): 351–3.
65. Fatourechi V, Ahmed DD, Schwartz KM. Thyroid acropachy: report of 40 patients treated at a single institution in a 26-year period. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (12): 5435–41.
66. Benedek TG. Paraneoplastic digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Dermatol.* 1993; 11 (1): 53–9.
67. Miller RE, Illing RO, Whelan JS. Lung carcinoma with hypertrophic osteoarthropathy in a teenager. *Rare Tumors.* 2011; 3 (1): 25–7.
68. Mason B, Morton J. Finger clubbing in a paediatric cystic fibrosis clinic. *Respirology.* 2011; 16: 7.
69. Nakamura CT, Ng GY, Paton JY, et al. Correlation between digital clubbing and pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 33 (5): 332–8.
70. Botton E, Saraux A, Laselve H, et al. Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis. *Joint Bone Spine.* 2003; 70 (5): 327–35.
71. Johnson S, Knox AJ. Arthropathy in cystic fibrosis. *Respir Med.* 1994; 88 (8): 567–70.
72. Ede K, McCurdy D, Garcia-Lloret M. Hypertrophic osteoarthropathy in the hepatopulmonary syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2008; 14 (4): 230–3.
73. Kuloglu Z, Kansu A, Ekici F, et al. Hypertrophic osteoarthropathy in a child with biliary atresia. *Scand J Gastroenterol.* 2004; 39 (7): 698–701.
74. Xu BP, Shen KL, Hu YH, et al. Clinical characteristics of primary ciliary dyskinesia in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2008; 46 (8): 618–22.
75. Utine EG, Yalcin B, Karmak I, et al. Childhood intrathoracic Hodgkin lymphoma with hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: A case report and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2008; 167 (4): 419–23.
76. Dever LL, Matta JS. Digital clubbing in HIV-infected patients: An observational study. *AIDS Patient Care STDS.* 2009; 23 (1): 19–22.
77. Graham SM, Daley HM, Ngwira B. Finger clubbing and HIV infection in Malawian children. *Lancet.* 1997; 349 (9044): 31.
78. Cribier B, Mena ML, Rey D, et al. Nail changes in patients infected with human immunodeficiency virus – a prospective controlled study. *Arch Dermatol.* 1998; 134 (10): 1216–20.

79. Smyth A, Roberts N, Parker S, et al. Finger clubbing as sign of HIV infection in children. *Lancet*. 1997; 349 (9051): 575.
80. Carreiro-Rodríguez M, Hernandez-Blanca D, Fernandez LM, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in acquired immunodeficiency syndrome. Case report and review. *Invest Clin*. 1999; 40 (4): 267–76.
81. Boonen A, Schrey G, Van der Linden S. Clubbing in human immunodeficiency virus infection. *Br J Rheumatol*. 1996; 35 (3): 292–4.
82. Ascherl G, Hohenadl C, Schatz O, et al. Infection with human immunodeficiency virus-1 increases expression of vascular endothelial cell growth factor in T cells: implications for acquired immunodeficiency syndrome-associated vasculopathy. *Blood*. 1999; 93 (12): 4232–41.
83. Touraine A, Solente G, Gole L. Un syndrome osteodermopathique: la pachydermie pliquatee avec pachyperiostose des extremités. *Presse Med*. 1935; 43: 1820–4.
84. Zanon AB, Faccin MP, Anti SMA, et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy: Case report and literature review. *Rev Bras Reumatol*. 2009; 49 (4): 447–455.
85. Martinez-Lavin M. Pachydermoperiostosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011; 25 (5): 727–34.
86. Castori M, Sinibaldi L, Mingarelli R, et al. Mini Review: Pachydermoperiostosis: an update. *Clin Genet*. 2005; 68: 477–86.
87. Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Armellini E, et al. Serum bFGF and VEGF correlate respectively with bowel wall thickness and intramural blood flow in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004; 10 (5): 573–7.
88. Steurer M, Zoller H, Augustin F, et al. Increased angiogenesis in chronic idiopathic myelofibrosis: vascular endothelial growth factor as a prominent angiogenic factor. *Hum Pathol*. 2007; 38 (7): 1057–64.
89. Ding JW, Li B, Chen T, et al. Eyelid thickening and ptosis associated with pachydermoperiostosis: a case report and review of literature. *Aesthetic Plast Surg*. 2013; 37 (2): 464–7.
90. McPhee SJ. Clubbing. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW eds. *Clinical methods, the history, physical, and laboratory examinations*. 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990. p. 231–5.
91. Siragusa M, Schepis C, Cosentino FII, et al. Nail pathology in patients with hemiplegia. *Br J Dermatol*. 2001; 144 (3): 557–60.
92. Alonso-Bartolome P, Martinez-Taboada VM, Pina T, et al. Hypertrophic osteoarthropathy secondary to vascular prosthesis infection – report of 3 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2006; 85 (3): 183–91.
93. Ahrenstorf G, Rihl M, Pichlmaier MA, et al. Unilateral hypertrophic osteoarthropathy in a patient with a vascular graft infection. *J Clin Rheumatol*. 2012; 18 (6): 307–9.
94. Leb DE, Sharma JK. Clubbing secondary to an arteriovenous fistula used for hemodialysis. *JAMA*. 1978; 240 (2): 142–3.
95. Gold AH, Bromberg BE, Herbstritt JG, et al. Digital clubbing: A unique case and a new hypothesis. *J Hand Surg Am*. 1979; 4 (1): 60–6.
96. Civilibal M, Duru NS, Dogdu G, et al. A Takayasu's arteritis case with unilateral digital clubbing. *Turk J Rheumatol*. 2011; 26 (2): 163–6.
97. De Waele M, Lauwers P, Hendriks J, et al. Fibromuscular dysplasia of the brachial artery associated with unilateral clubbing. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012; 15 (6): 1080–1.
98. Saunders PR, Hanna M. Unilateral clubbing of fingers associated with causalgia. *BMJ*. 1988; 297 (6664): 1635.
99. Alvarez AS, McNair D, Wildman J, et al. Unilateral clubbing of the fingernails in patients with hemiplegia. *Gerontol Clin (Basel)*. 1975; 17 (1): 1–6.
100. Santiago MB, Lima I, Feitosa AC, et al. Pseudoclubbing: is it different from clubbing? *Semin Arthritis Rheum*. 2009; 38 (6): 452–7.
101. Farzaneh-Far A. Pseudoclubbing. *N Engl J Med*. 2006; 354 (15): 14.
102. Schamroth L. Personal experience. *S Afr Med J*. 1976; 50 (9): 297–300.
103. Pallarés-Sanmartín A, Leiro-Fernández V, Cebreiro TL, et al. Validity and reliability of the Schamroth sign for the diagnosis of clubbing. *JAMA*. 2010; 304 (2): 159–61.
104. Rice R, Rowland P. A quantitative method for the estimation of clubbing. *Sci Ses Senior Class Tulane Univ Med Sch*. 1961; 11: 302–15.
105. Lovibond JL. Diagnosis of clubbed fingers. *Lancet*. 1938; 231 (5972): 363–4.
106. Husarik D, Vavricka SR, Mark M, et al. Assessment of digital clubbing in medical inpatients by digital photography and computerized analysis. *Swiss Med Wkly*. 2002; 132 (11–12): 132–8.
107. Goyal S, Griffiths WAD, Omarouyache S, et al. An improved method of studying fingernail morphometry: Application to the early detection of fingernail clubbing. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39 (4): 640–2.

108. Roy HS, Wang Z, Ran H, et al. Diagnosis of digital clubbing by high-frequency ultrasound imaging. *Int J Dermatol*. 2013; 52 (1): 1–5.
109. Moralidis E, Gerasimou G, Theodoridou A, et al. Hypertrophic osteoarthropathy manifested with isolated calcaneal periostitis in bone scintigraphy. *Ann Nucl Med*. 2010; 24 (4): 313–7.
110. Pineda CJ, Martinez-Lavin M, Goobar JE, et al. Periostitis in hypertrophic osteoarthropathy: relationship to disease duration. *Am J Roentgenol*. 1987; 148 (4): 773–8.
111. Lin Y, Tsai SC, Wang YH, et al. The usefulness of bone scintigraphy in the evaluation of hypertrophic osteoarthropathy after chemotherapy: a case report and literature review. *Ann Nucl Med Sci*. 2010; 23: 47–51.
112. Sainani NI, Lawande MA, Parikh VP, et al. MRI diagnosis of hypertrophic osteoarthropathy from a remote childhood malignancy. *Skeletal Radiol*. 2007; (36 suppl 1): 63–6.
113. Bernardo SG, Emer JJ, Burnett ME, et al. Hypertrophic osteoarthropathy presenting as unilateral cellulitis with successful treatment using pamidronate disodium. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012; 5 (9): 37–46.
114. Davis MC, Sherry V. Hypertrophic osteoarthropathy as a clinical manifestation of lung cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 2011; 15 (5): 561–3.
115. Shih WJ. Pulmonary Hypertrophic Osteoarthropathy and Its Resolution. *Semin Nucl Med*. 2004 (2); 34: 159–63.
116. Augarten A, Goldman R, Laufer J, et al. Reversal of digital clubbing after lung transplantation in cystic fibrosis patients: A clue to the pathogenesis of clubbing. *Pediatr Pulmonol*. 2002; 34 (5): 378–80.
117. Albrecht S, Keller A. Postchemotherapeutic reversibility of hypertrophic osteoarthropathy in a patient with bronchogenic adenocarcinoma. *Clin Nucl Med*. 2003; 28 (6): 463–6.
118. Nguyen S, Hojjati M. Review of current therapies for secondary hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Clin Rheumatol*. 2011; 30 (1): 7–13.
119. Jayakar BA, Abelson AG, Yao QP. Treatment of hypertrophic osteoarthropathy with zoledronic acid: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 41 (2): 291–6.
120. King MM, Nelson DA. Hypertrophic osteoarthropathy effectively treated with zoledronic acid. *Clin Lung Cancer*. 2008; 9 (3): 179–82.
121. Amital H, Applbaum YH, Vasiliev L, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: control of pain and symptoms with pamidronate. *Clin Rheumatol*. 2004; 23 (4): 330–2.
122. Maroto AAM, Martinez-Quintana E, Suarez-Castellano L, et al. Painful hypertrophic osteoarthropathy successfully treated with octreotide. The pathogenetic role of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44 (10): 1326–7.
123. Hayashi M, Sekikawa A, Saijo A, et al. Successful treatment of hypertrophic osteoarthropathy by gefitinib in a case with lung adenocarcinoma. *Anticancer Res*. 2005; 25 (3c): 2435–8.

Prispelo 5. 11. 2013