

## **Novosti u dijagnostici seronegativnih spondiloartropatija**

**Simeon GRAZIO, Tomislav NEMČIĆ**

*Klinika za reumatologiju fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice", Vinogradska 29, Zagreb*

*Primljeno / Received : 2007-08-24; Prihvaćeno / Accepted: 2007-10-22*

### **Sažetak**

Spondiloartropatije su grupa upalnih reumatskih bolesti koje se često kasno dijagnosticiraju. Postavljanje rane dijagnoze je postalo važno jer postoji potreba za što ranijim započinjanjem liječenja, a napose u svjetlu novih učinkovitijih terapija, kao što su biološki lijekovi. U radu se prikazuju novosti u dijagnostici spondiloartropatija, uključivo algoritme za liječnike obiteljske medicine i za reumatologe.

**Ključne riječi:** spondiloartropatije, dijagnoza, algoritmi

## **Advances in diagnostics of seronegative spondyloarthropathies**

**Simeon GRAZIO, Tomislav NEMČIĆ**

*University Department of Rheumatology, Physical Medicine and Rehabilitation  
Clinical Hospital "Sestre milosrdnice", Vinogradska 29, Zagreb*

### **Summary**

Spondyloarthropathies is a group of inflammatory rheumatic diseases that are often diagnosed with delay. Establishing early diagnosis has become essential because of the need to start therapy as soon as possible, especially in the light of the new more effective therapies such as biologics. In this paper novelties in diagnostics of spondyloarthropathies are presented, including algorithms for family doctors and rheumatologists.

**Key words:** spondyloarthropathies, diagnostics, algorithms

## Spondiloartropatije

Spondiloartropatije (SpA) su grupa upalnih reumatskih bolesti koji dijele zajednička klinička obilježja i genetičku predispoziciju. Njihova najvažnija značajka je upalna križobolja, a primarna patohistološka promjena entezitis. U seronegativne spondiloartropatije se ubrajaju: ankilozantni spondilitis (AS), psorijatični artritis (PsA), reaktivni artritis (ReA), artritis povezan s upalnim bolestima crijeva (IBD), nediferencirani spondiloartritis te juvenilni kronični artritis i ankilozantni spondilitis u juvenilnoj dobi. Obilježja koja se odnose na koncept SpA mogu biti zglobne i izvanzglobne a to su su sakroileitis i spondilitis (aksijalni skelet), daktilitis, entezitis i artritis (periferni skelet), promjene na koži, upala oka, upala crijeva i urogenitalne manifestacije. Izvanzglobne manifestacije koje nisu direktno povezane s konceptom SpA su znatno rjeđe a odnose se na afekciju srca, pluća, bubrega, neurološke promjene i osteoporoza. U SpA karakteristične su familijarna agregacija, povezanost s HLA B27, odsustvo reumatoidnog faktora (RF) te odsustvo potkožnih čvorića i drugih obilježja RA, te dobar odgovor na primjenu nesteroidnih antireumatika.

Zakašnjela dijagnoza SpA, apoglavito AS je tipično obilježje u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Češća je u bolesnika koji su HLA B-27 negativni u odnosu na one koji su HLA B 27 pozitivni (1). U novije vrijeme rana dijagnoza je postala vrlo važna jer postoji zahtjev za što ranijim liječenjem koje je danas znatno učinkovitije nego ranije (npr. biološki lijekovi). U cilju optimizacije dijagnostičke točnosti rane bolesti potrebno je zadržati sveobuhvatni pristup i imati veliko razumijevanje bolesti i njene kliničke slike. Osmišljavanje novih strategija za dijagnozu SpA, uključivo i algoritme za liječnike obiteljske medicine, rezultirati će ranijim i točnijim upućivanjem reumatologu.

Za SpA ne postoji specifični dijagnostički test. Postojeći klasifikacijski kriteriji za SpA i AS se oslanjaju na kombinaciju kliničkih simptoma i radioloških promjena, primarno sakroileitisa. Klasifikacijski kriteriji su osmišljeni u istraživačke svrhe, ali se ponekad koriste kao dijagnostički kriteriji. Najpoznatiji klasifikacijski kriteriji su oni grupe ESSG (European Spondyloarthropathy Study Group) za SpA i modificirani njujorški kriteriji za AS (2,3). Iako je za ESSG kriterije senzitivnost 77% a specifičnost 89%, a ako se kao kriterij uzme i sakroileitis senzitivnost 86% a specifičnost 87%, u španjolskoj studiji je samo 46,6% bolesnika u kojih je nakon 5 godina potvrđena dijagnoza SpA zadovoljavalo te kriterije (4). Stoga, postoji potreba za kriterijima kojima će se što ranije dijagnosticirati AS ili drugu SpA, a prije nego su prisutne radiološke promjene.

Sieper i sur su napravili algoritam u kojem je radiološka dijagnoza sakroileitisa na kraju dijagnostičkog postupka (slika 1) (5).



**Slika 1.** Dijagnostički postupak za ankilozantni spondilitis ili spondiloartropatiju (prema referenci br. 5).

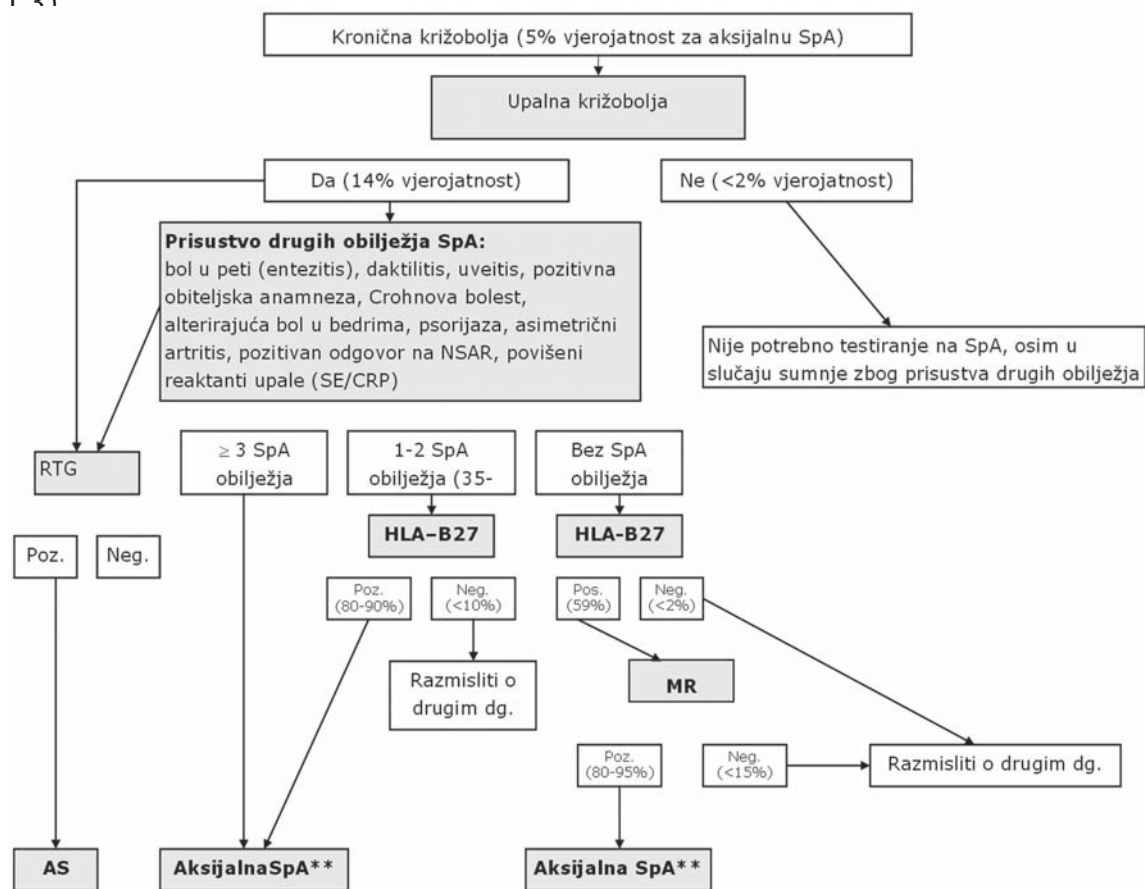
**Fig 1.** Diagnostic procedure for ankylosing spondylitis or spondyloarthropathy (according to ref. 5)

Kako se upalna križobolja javlja u 70% bolesnika s SpA (6), ona je prvi element u dijagnostičkom postupku za aksijalnu SpA, koja podiže vjerojatnost za dijagnozu od 5% u slučaju kronične križobolje na 14%. Nedavno su predloženi novi kriteriji upalne križobolje. Naime, prema definiciji Calina i sur. ona se definirala kao postojanje 4/5 kriterija (nastup prije 40. godine, trajanje > 3 mjeseca, postupni nastup, jutarnja zakočenost, poboljšanje na vježbanje) sa senzitivnošću od 95% i specifičnošću od 76% (7). Novije predložena definicija upalne križobolje obuhvaća slijedeće parametre: poboljšanje na vježbanje, dob nastupa ≤40. god., postupni nastup, bol noću koja se smanjuje ustajanjem, mirovanjem ne nastupa poboljšanje. Ako je prisutno 3/5 kriterija

senzitivnost iznosi 91,9 a specifičnost 56,3, kod 4/5 kriterija senzitivnost je 77% a specifičnost 91,7%, a ako su prisutni svi kriteriji senzitivnost je 41% i specifičnost 100%.

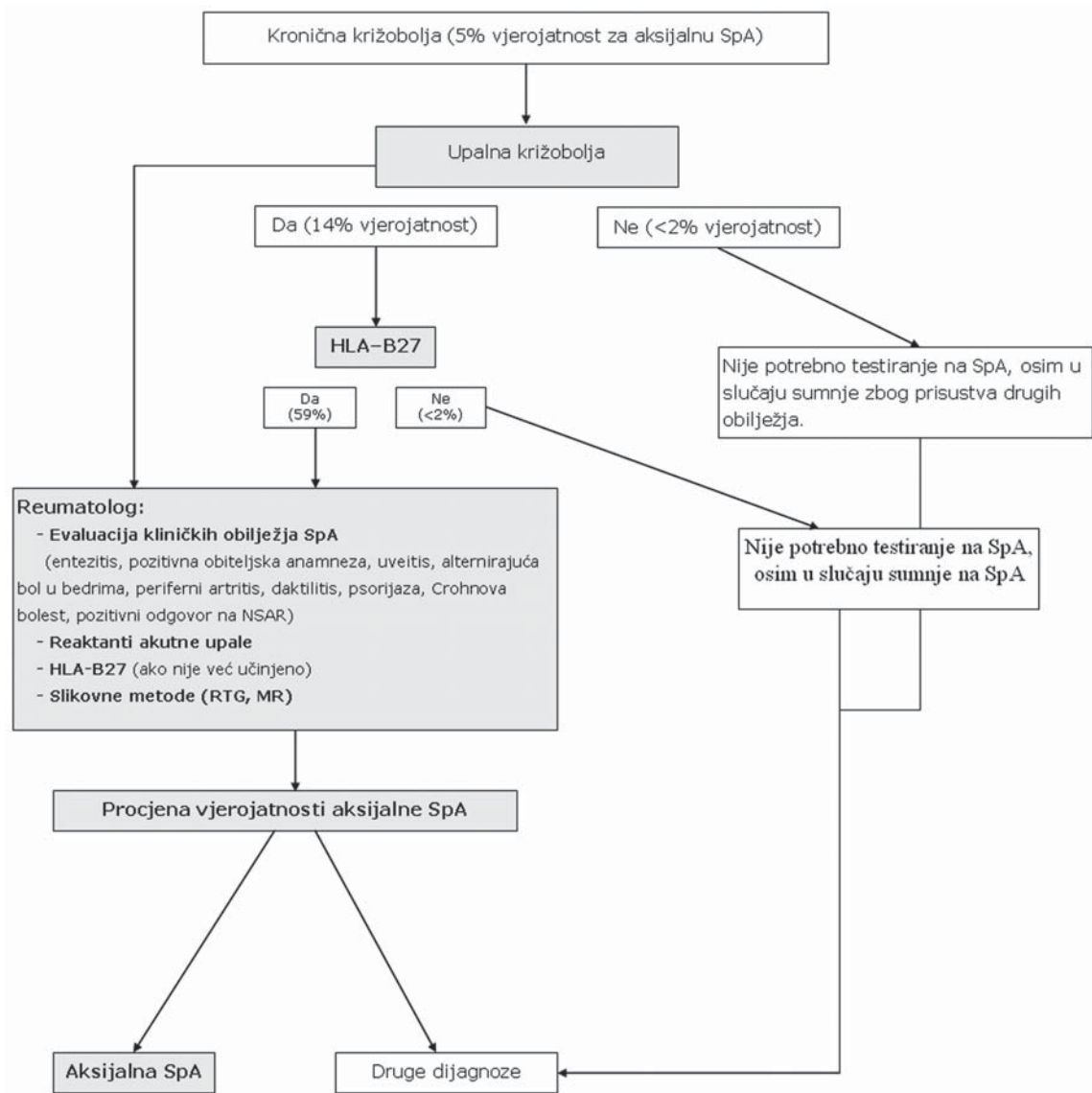
U slučaju dobrog odgovora na nesteroidne antireumatike (NSAR) senzitivnost iznosi 75% a specifičnost 85% (8).

Rudwaleit i sur. su uveli novi termin, "aksijalna SpA". Ona obuhvaća AS i nediferencirane SpA bez radiološki vidljivog sakroileitisa (9). Razradili su dvije varijante algoritma: za reumatologe i za liječnike obiteljske medicine (slike 2 i 3)



**Slika 2.** Algoritam za dijagnozu aksijalne SpA (prema referenci br. 8)  
**Fig 2.** Diagnostic algorithm for axial SpA (according to ref. 8)

Prema autorima mogu se primijeniti na pojedinog pacijenta, pa se, dakle, radi o dijagnostičkim kriterijima.



**Slika 3.** Algoritam za dijagnozu aksijalne SpA u svakodnevnoj praksi za liječnike koji imaju iskustva u liječenju bolesnika s reumatskim bolestima (prema referenci br. 8)

**Fig 3.** Diagnostic algorithm for axial SpA in everyday practice for physicians experienced in treating patients with rheumatic diseases (according to ref. 8)

Sumarno, dijagnoza AS je vjerojatna (80-95%) ako postoje 3 ili više od sljedećega:

- Alterirajuća bol u bedrima
- Pozitivna obiteljska anamneza AS-a
- Entezitis
- Daktilitis

- Uveitis
- Upalna bolest crijeva
- Asimetrični artritis
- Povišeni reaktanti akutne upale
- Dobar odgovor na NSAR

Ako je prisutno manje od 2 kriterija, preporuča se testiranje na HLA B27 (HLA B27+ i 2 druga kriterija = 80-90% vjerojatnost za AS). Sakroileitis na magnetskoj rezonanciji upućuje na vjerojatnost postojanja AS od 80-95% (9).

Dakle, dijagnoza se može postaviti uz postojanje radiološki vidljivog sakroileitisa, ali i bez njega, dok je prvi put uveden MR, kao zadnji dijagnostički korak.

Rudwaleit i sur. su, također, prvi put uveli HLA B27 kao element u dijagnostičkom stablu za SpA. Prednost mu je da ne ovisi o iskustvu liječnika ili o pacijentovom pamćenju, te da je rezultat nedvojbena „da“ ili „ne“. Za podsjetiti se da i u ESSG kriterijima HLA B 27 je najjači samostalni parametar u razlikovanju bolesnika s SpA prema onima bez SpA (2). Naravno, probirno testiranje na HLA B27 ima smisla samo ako se koristi u kombinaciji s relevantnim kliničkim, laboratorijskim ili slikovnim nalazima.

Za svaku pojedini parametar Rudwaleit i sur su izračunali senzitivnost i specifičnost, kako je prikazano na tablici 1.

**Tablica 1.** Varijable za dijagnozu rane aksijalne SpA - senzitivnost i specifičnost

PARAMETAR	Senzitivnost	Specifičnost	LR+
Upalna križobolja	75	76	3,1
Bolna peta (entezitis)	37	89	3,4
Periferni artritis	40	90	4,0
Daktilitis	18	96	4,5
Iritis ili prednji uveitis	22	97	7,3
Psorijaza	10	96	2,5
Upalna bolest crijeva	4	99	4,0
Pozitivna obiteljska anamneza	32	95	6,4
Dobar odgovor na NSAR	77	85	5,1
Povišeni reaktanti upale (SE/CRP)	50	80	2,5
HLA B27	90	90	9,0
Sakroileitis na MR	90	90	9,0

LR+ - Likelihood ratio = senzitivnost / (1 - specifičnost)

LR+ - Likelihood ratio = sensitivity/(1 - specificity)  
(Rudwaleit i sur, 2006)

Za postavljanje dijagnoze "uz krevet pacijenta" u preradiološkom stadiju, jednostavnije je znati da odsustvo nekih parametara čini dijagnozu manje vjerojatnom, Tako je dijagnoza aksijalnog spondiloartritisa malo vjerojatna ako nedostaju ili su negativni: HLA B 27, sakroileitis na MR, upalni tip križobolje, povišene vrijednosti SE ili CRP-a, dobar odgovor za NSAR, eventualno obiteljska anamneza. Nisu toliko bitni, jer se mogu pojaviti kasnije: periferni artritis, entezitis, daktilitis, prednji uveitis, psorijaza, upalna bolest crijeva (10).

Ipak, potrebna su daljnje potvrde navedenih kriterija, jer je u seriji 68 bolesnika s upalnom križoboljom trajanja do 2 godine pokazana ograničena uloga HLA B 27 i MR u postavljanju dijagnoze aksijalne SpA (11).

## **Ankilozantni spondilitis**

AS je karakterizirana progresivnom zahvaćenošću sakroilijakalnih (SI) zglobova i kralješnice. Prevalencija AS je 1-2% (12,13,14). Neke studije sugeriraju da prevalencija u stanovitoj bijeloj, odrasloj populaciji iznosi čak 6,7% (15). Prevalencija bolesti ovisi o prevalenciji HLA B 27. U sjevernoameričkoj bijeloj populaciji gdje je prevalencija HLA B27 7%, frekvencija AS je 0,2% (16). Bilo koja SpA može nastati u 13,6-20,0% HLA B 27 pozitivnih osoba .

Pozitivna obiteljska anamneza AS ili SpA povisuje rizik za HLA B 27 pozitivne srodnike u prvom koljenu do 30% za razliku od 1-4% HLA B 27 pozitivnu kontrolu (17). Za razliku od prethodnih procjena o odnosu muškaraca prema ženama od čak 10:1, recentnije studije govore da je odnos oko 3:1 (18).

Drži se da se više od 90% sklonosti odnosi na genetičku komponentu. HLA B 27 predstavlja familiju od 25 različitih podtipova ili alela koji kodiraju 23 proteina. Najčešći podtip koji je povezan s AS i SpA je HLA B2705 (19). Recentna studija na braći i sestrama kao i blizancima s AS sugerira da HLA B 27 i drugi geni glavnog kompleksa histokompatibilnosti (MCH) sudjeluju s manje od 50% genetičke komponente u AS-u (20). Moguće je da HLA DRB1 aleli mogu imati utjecaj na početak simptoma u AS-u (21)

Klasični pacijent s AS je muškarac dobi 15-40 godina (90% slučajeva), koji ima upornu, tupu križobolju i zakočenost koja postupno progredira. Početni simptomi su u 81% bolesnika križbolja, alterirajuća bol u bedrima i kukovima, a ponekad bol može imitirati ishijalgiju (22). Tipično, križbolja se popravljiva razgibavanjem.

Tijek zahvaćenosti kralješnice je uzlazan, tako da ona vratne kralješnice nastupa s odgodom od 5-8 godina nakon slabinske (23). Općenito, žene imaju manje simptomatsku i manje tešku bolest, kao i češće afekciju vratne kralješnice, a bez ili s minimalnom zahvaćenošću slabinske kralješnice.

U fizikalnom pregledu, uz tipične simptome i znakove koji se odnose na aksijalni skelet, a poglavito na sakroilijakalne zglobove, za dijagnozu i za praćenje važno učiniti i odgovarajuća mjerenja. Postojanje velikog broja provokacijskih testova, kojima se izaziva pritisak na sakroilijakalne zglobove ili pokret u njima, govori o njihovoj niskoj specifičnosti i senzitivnosti, pri čemu glavni problem nije toliko u metodološkoj slabosti koliko o specifičnoj anatomiji i fiziologiji sakroilijakalnih zglobova (24,25). Sami testovi zahtijevaju pokret značajne magnitude, koji mogu mobilizirati ili predstavljati stres za okolne strukture (npr. ligamente, mišiće) od kojih su mnoge inervirane od istih korjenova kao i sakroilijakalni zglobovi. U meta-analizi 11 studija provedenoj u Danskoj nađeno je da su testovi bili validni samo u u njih 4, a njihova reproducibilnost je bila niska (26).

Periferni zglobovi, najčešće korijenski, su zahvaćeni u oko 30% bolesnika kroz prvih 10 godina bolesti (27). Posebnu pozornost treba obratiti afekciji kuka. Naime, afekcija kuka i barem 3 od 4 slijedeća parametra u prva 24 mjeseca su loš prognostički znak (specifičnost 97,5%, senzitivnost 50%): SE>30/sat, nema odgovora na NSAR, smanjenje opsega pokreta, daktilitis, oligoartritis, pojava bolesti ≤16. god.

Entezitis je glavno obilježje koje razlikuje SpA od drugih oblika artritisa, a neki drži da je sve promjene nastaju kao njegova posljedica (28). Stoga je važno u kliničkom pregledu posebnu pozornost dati upravo zahvaćenosti enteza.

U novije vrijeme se više pozornosti daje osteoporozi. Mineralna gustoća kosti može biti smanjena, a čini se da ovisi o trajanju bolesti (29). U ranoj fazi bolesti je vjerojatno posljedica upalnog procesa posredovanog citokinima (30).

Fraktura kralješnice, a poglavito cervikalne, u bolesnika s AS je viša 3,5 puta nego u ostaloj populaciji. Može nastati i nakon vrlo male traume pa se često previdi. Neurološki simptomi se mogu pojaviti i nakon nekoliko tjedana, pa je uz nativni RTG preporučljivo napraviti MR (31).

Ako se u bolesnika s AS pojavi nova lokalizirana bol u kralješnici, koja se netipično poboljšava mirovanjem, treba posumnjati na spondilodiscitis, koji može nastati kao posljedica entezitisa ili mali traume.



Umor može biti vrlo izražen i korelira s stupnjem aktivnosti bolesti, funkcionalnom sposobnošću, globalnim statusom i mentalnim statusom (32).

U bolesnika s AS i SpA moramo voditi računa i o izvanzglobnim manifestacijama (npr. zahvaćenost oka, srčanožilnog sustava, pluća, bubrega) od kojih neke mogu imati teške, pa i fatalne posljedice.

Laboratorijski nalazi su nespecifični i nemaju veće značenje u dijagnozi AS i drugih SpA (33). Pozitivni HLA B 27 se nađe u oko 90% bolesnika s AS, ali je čest i u drugim SpA.

Kako klinički nalaz nije dovoljan za identifikaciju sakroilijakalnih zglobova kao izvora boli, u cilju potvrde promjena, odnosno dijagnoze treba učiniti radiološku obradu. U svakodnevnom kliničkom radu najčešće su dovoljni obični rendgenogrami, s tipičnim obostranim simetričnim sakroileitisom kao najkonstantnijim nalazom. U žena se češće nađe sakroileitis koji je asimptomatski kao i češća afekcija perifernih zglobova (34). U bolesnika s nediferenciranom SpA čak i sakroileitis niskog stupnja može biti dobar prognostički čimbenik za dijagnozu AS-a (35). Klinički nalaz kralješnice značajno korelira s radiološkim (36). Scintigrafija skeleta može pokazati pojačano nakupljanje radioizotopa (37). Kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija su osjetljivije glede otkrivanja erozija, a potonja i glede promjena zglobne hrskavice i subhondralne kosti (38,39,40). Jedna pilot-studija je pokazala da MR može detektirati brojne promjene i izvan sakroilijakalnih zglobova (41). CT i MR su rezervirane za bolesnike s normalnim ili sumnjivo promijenjenim rentgenogramima, a s jasnim simptomima koji ukazuju na AS ili SpA (42). Ultrazvuk se koristi za otkrivanje promjena mekih tkiva i sinovitisa, ali problematični mogu biti iskustvo liječnika, standardizacija i klasifikacija promjena.

## **Psorijatični artritis**

Kako je često diskretna, za psorijazu ne postoje točni podaci o prevalenciji, a najčešće procjene su između 1-3% pučanstva. PsA nastupi u 5-7% bolesnika s psorijazom (43,44,45), iako su neke studije našle značajno višu prevalenciju i to između 20-34% (46,47,48). Psorijaza i PsA se podjednako pojavljuju u muškaraca i u žena.

PsA se češće pojavljuje u članova obitelji. Češći je u monozigotnih (35-70%) nego u dizigotnih blizanaca (12-20%) (49). Dakle, genetički čimbenici igraju važnu ulogu u nastanku PsA. Bolesnici s perifernim oblikom bolesti češće imaju HLA-Bw38, HLA-DR4 i HLA-DR7 (50). Drugi autori su objavili postojanje

povezanosti s HLA-Bw57, HLA-Bw39, HLA-Bw6 i HLA-Bw7, kao i s HLA-B39 i HLA-DRB1\*0402 (51,52,53). Psorijatični spondilitis, pak, je povezan s HLA-B27 i to u 35-60% bolesnika (54,55). Važno je da HLA antigeni mogu biti značajni u progresiji bolesti. Tako je nađeno da je progresija bolesti povezana s HLA-B27 u prisustvu HLA DR7, HLA B39 te DQw3 u odsustvu HLA DR7, dok se protektivnim pokazalo prisustvo HLA B22.

PsA ima nekoliko kliničkih oblika i bolest je varijabilnog tijeka što predstavlja poteškoću za utvrđivanje dijagnostičkih kriterija.

Tradicionalna klasifikacija bolesti je ona Moll-a i Wright-a (56). Prema njoj PsA se može podijeliti na: oligoartikularni (asimetrični-70%), simetrični poliartritis (sličan RA-5%), „klasični“ (izolirana zahvaćenost DIP zglobova -5%), mutilirajući artritis (5%), spondilitis (5% izolirano, a oko 40% sa ekstraaksijalnim zglobovima). Drugi klasifikacijski kriteriji imaju bolju specifičnost i senzitivnost, a među njima su se najboljima pokazali kriteriji Vasey i Espinoze, McGonaglea i sur. te Gladmanove i sur. (57,58,59).

Nedavno su osmišljeni novi klasifikacijski kriteriji a u okviru GRAPPA grupe (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoratic and Psoriatic Arthritis). To su CASPAR (CIASsification criteria for Psoriatic ARthritis) klasifikacijski kriteriji, koji uključuju:

Upalna zglobna bolest (zglobovi, kralješnica ili enteze) i najmanje 3 od slijedećega:

- psorijaza sadašnja – 2 boda
- osobna anamneza – 1 bod
- obiteljska anamneza – 1 bod
- distrofija nokata – 1 bod
- daktilitis – sada ili ranije –1 bod
- jukstaartikularno stvaranje nove kosti – rtg šaka i stopala – 1 bod
- negativan reumatoidni faktor – 1 bod

Ovi kriteriji imaju senzitivnost od 91,4% i specifičnost 98,7%. Prednost im je da su ih stvorili reumatolozi s dugotrajnim znanjem i iskustvom u području PsA (60). CASPAR kriteriji su osjetljivi u ranom PsA i točni su u postavljanju dijagnoze koji dolaze liječnicima obiteljske medicine (61). Stoga, mogu se koristiti kao dijagnostički kriteriji te u epidemiološkim studijama s PsA.

U dijagnostici bolesnika s PsA posebnu pozornost treba posvetiti čimbenicima koji su prediktori lošije prognoze. Uz ranije spomenute HLA antigene, to su broj zglobova s upalom, poglavito broj otečenih zglobova, poliartikularni oblik

bolesti kod prezentacije, uporaba više doze lijekova, a poglavito glukokortikoida (62,63,64). Afekcija kuka (klinička i radiološka) je češća u bolesnika s ranijim početkom bolesti kao i u onih sa spondilitisom (65).

Mora se imati na umu da bolesnici s PsA imaju manje izražene simptome nego bolesnici s RA. U usporedbi 50 bolesnika s PsA i 51 bolesnika s RA, 57% njih s RA je imalo  $\geq 10$  bolnih zglobova u odnosu na 24% njih s PsA, što se može objasniti postojanjem bolest-specifičnog praga bolne osjetljivosti (66). Kliničke implikacije mogu biti podcjenjivanje upalne aktivnosti, manje agresivan terapijski pristup te neodgovarajuće liječenje bolesnika s PsA koji imaju aktivni sinovitis. Isto tako, u bolesnika s PsA koji ne navode simptome od strane kralješnice preporuča se učiniti klinički pregled iste.

Iako je asimetrija jedno od glavnih obilježje u razlikovanju PsA i RA ponekad nije lako definirati simetriju zahvaćenosti zglobova. Helliwell i sur. su predložili da je tome slučaj ako je broj parnih zglobova u odnosu na ukupni broj zglobova veći od 0,5. Međutim, to nije testirano na većoj kohorti ili u kliničkoj studiji.

Daktilitis (difuzno zadebljanje prstiju) se nađe u 16 - 48% bolesnika s PsA i to češće u bolesnika s oligoartikularnim asimetričnim oblikom bolesti.

Psorijaza se može pojaviti prije početka simptoma artritisa (oko 70% pacijenata), istovremeno ili čak nakon pojave artritisa. Potrebno je detaljno tražiti psorijatične promjene, uključivo i skrivena mjesta (vlasište, u području puka, ispod dojki u žena i dr.). Psorijatične promjene noktiju u bolesnika s PsA su češće nego u bolesnika sa psorijazom, a ponekad psorijatične promjene mogu biti prisutne samo na noktima. Čini se da prisustvo više od 20 foveola na noktima razlikuje pacijente s PsA i one s RA i koegzistirajućom psorijazom (67). Bolest noktiju u psorijazi i u PsA ne korelira s kožnim promjenama, kao niti mentalnom komponentom upitnika Short-Form 36 (68). U slučaju pravog odsustva psorijaze pozitivna obiteljska anamneza u prvog srodnika može imati jednaku važnost s dijagnostičke točke gledišta (69).

Među laboratorijskim parametrima u PsA se najčešće ističe seronegativnost za reumatoidni faktor (RF), iako je u jednoj seriji nađen u 12% bolesnika (59). Specifičnost RF se može povisiti identifikacijom IgA ili IgG RF (70). U diferencijaciji prema RA mogu nam pomoći anti-citrulinska cirkulirajuća protutijela (CCP) koja imaju veću specifičnost nego IgM RF (71). Anti-CCP protutijela se češće nađu u pacijenata s PsA ili samom psorijazom u odnosu na zdrave osobe, ali rjeđe nego u pacijenata s ranim RA (72). Također, pacijenti s PsA i pozitivnim anti-CCP protutijelima imaju češće poliartikulrni oblik bolesti, dok prisustvo

tih protutijela ne korelira s radiološkim promjenama i/ili deformacijama i funkcionalnim oštećenjem (72,73). Parametri akutne upale mogu ali i ne moraju biti promijenjeni. Pozornost treba obratiti na hiperuricemiju, koja se javlja u oko 20% bolesnika a može biti uzrok sekundarnog uričnog artritisa.

Glede radiološke dijagnostike, kao i u AS, za postavljanje dijagnoze PsA najčešće će biti dovoljan standardni RTG, iako novije tehnike (CT, MR), a napose u ranoj fazi bolesti, mogu pomoći u dvojbenim slučajevima i omogućiti što ranije započinjanje terapije. Neki autori smatraju da je asimetrija radioloških promjena, što se često ističe kao razlika prema AS-u, više određena kvantitativnim nego kvalitativnim parametrima (74).

## **Reaktivni artritis**

Reaktivni artritis (ReA) je tipično bolest mladih ljudi, češće muškaraca. Povezanost s HLA B 27 je dio koncepta SpA (65-96% bolesnika) (75). Također, bolest je teža i postoji tendencija prema kronicitetu u nositelja HLA B 27 (76). Prema sadašnjoj hipotezi artritis nastaje kao posljedica ekstrartikularne infekcije i karakterizirana prisustvom bakterijskog antigena i/ili viabilne bakterije koja se, međutim, ne može kultivirati u zglobovima. Najčešći „okidač“ ReA su *Chlamydia trachomatis*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, ali i *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia*, *Neisseria* i *Streptococci*. Patogeneza uključuje modifikaciju stanica domaćina od strane molekularnih uzoraka povezanih s patogenima (PAMPs, npr. lipopolisaharid), bakterijski efektorni proteini, adaptivni imunološki sustav i genetička osnova (77). Najčešće, radi se o asimetričnom oligoartritisu na nosećim zglobovima, s entezopatijom i tenosinovitisom u većine bolesnika. Težina bolesti nije u korelaciji s početnom prezentacijom. Kao i u drugim SpA nađu se izvanzglobne promjene, kao što su afekcija kože, sluznica, oka. Ponekad je ReA moguće razlikovati od ostalih SpA, pa i od RA tek u dugotrajnom praćenju.

U akutnoj fazi bolesti su povišeni reaktanti upale. Iako su nalazi ponekad negativni, potrebno je, svakako, nastojati otkriti uzročni mikroorganizam iz obriska urogenitalnog trakta, stolice ili spojnice oka. Evakuacije izljeva je potrebno učiniti u cilju isključenja septičkog artritisa, dok specijalne tehnike za identifikaciju komponenata uzročnika ili protutijela (u sinovijskoj tekućini ili mononuklearnim stanicama) nisu pogodne za rutinsku kliničku praksu.

Radiološke promjene su tipične kao za druge SpA, i, općenito, slabo su izražene, dok se sakroileitis i spondilitis javljaju u kasnijoj fazi bolesti. Kako

ponekad ne-infektivna bolest crijeva s promijenjenom crijevnom florom može predstavljati osnovu za razvoj ReA u tim je slučajevima potrebno učiniti dodatnu gastroenterološku obradu (npr. ileokolonoskopija, scitnigrafija s radio-označenim leukocitima) (78).

Inače, crijevne promjene se često nađu u bolesnika sa SpA, što može imati značajnu patogenetičku ulogu (79). Tako se histološke promjene nađu u 30-60% bolesnika s nedifirenciranom SpA, RaA i u AS-u, a koreliraju sa zglobnim simptomima i radiološkim promjenama (80). Stoga je u cjelokupnom dijagnostičkom postupku važno obratiti pozornost na gastrointestinalni trakt.

Spondiloartropatije su grupa bolesti u kojoj se intenzivno razvijaju nove klasifikacije i dijagnostički postupci i algoritmi, što će pomoći u njihovoj što ranijoj dijagnostici i pravodobnijem, te u konačnici i uspješnijem liječenju.

## Literatura:

1. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative v. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatolo Int* 2003;23(2):61-6.
2. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R i sur. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-30.
3. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
4. Collantes E, Veroz R, Escudero A i sur. Can some cases of 'possible' spondyloarthropathy be classified as 'definite' or 'undifferentiated' spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathies. Spanish Spondyloarthropathy Study Group. *Joint Bone Spine* 2000;67:516-20.
5. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61(suppl III):iii8-iii18.
6. Brandt J, Bollow M, Häberle J i sur. Studying patients with inflammatory back pain and arthritis of the lower limbs clinically and by magnetic resonance imaging: many, but not all patients with sacroiliitis have spondyloarthropathy. *Rheumatology (Oxford)* 1999;34:831-6.
7. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurmann DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977;237:2613-14.
8. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52:1000-8.

9. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63:535-43.
10. Rudwaleit M, Feldkeller E; Sieper J. Easy assessment of axial spondyloarthritis (early ankylosing spondylitis) at the bedside. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1251-2.
11. Heuft-Dorenbosch L, Landewe R, Weijers R i sur. Performance of various criteria sets in patients with inflammatory back pain of short duration; the Maastricht early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis* 2007;66:92-8.
12. Braun J, Bollow M, Remlinger G i sur. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.
13. Gran JT, Husby F, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromsø, Northern Norway. *Ann Rheum Dis* 1985;44:359-67.
14. Hochberg MC. *Epidemiology. U: Calin A (ur) Spondyloarthropathies*. Grune & Stratton, Orlando, FL, 1984;21-42.
15. Khan MA. An overview of clinical spectrum and heterogeneity of spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:1-10.
16. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC i sur. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.
17. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:265-72.
18. Calin A, Fries JF. Striking prevalence of ankylosing spondylitis in «healthy» W27 positive males and females: A controlled study. *N Engl J Med* 1975;293:835-9.
19. Khan, MA. HLA-B27 and its subtypes in world populations. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:263-9.
20. Brown MA, Kennedy GL, MacGregor AJ i sur. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins – the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997;40:1823-28.
21. Jaakkola E, Herzberg I, Laiho K i sur. Finnish HLA studies confirm the increased risk conferred by HLA-B27 homozygosity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:775-80.
22. Hart FD, MacLagen NF. Ankylosing spondylitis: A review of 184 cases. *Ann Rheum Dis* 1975;34:87.
23. Moller P, Vinje O, Kass E. How does Bechterew's syndrome (ankylosing spondylitis) start? *Scand J Rheumatol* 1983;12:289.
24. Berthelot JM, Labat JJ, Le Goff B, Gouin F, Maugars Y. Provocative sacroiliac joint maneuvers and sacroiliac joint block are unreliable for diagnosing sacroiliac joint pain. *Joint Bone Spine* 2006;73:17-23.
25. Dreyfuss P, Michaelsen M, Pauza K, McLarty J, Bogduk N. The value of medical history

and physical examination in diagnosing sacroiliac joint pain. *Spine* 1996;21:2594-602.

26. Van der Wurff P, Meyne W, Hagmeijer RH. Clinical tests of the sacroiliac joint. *Man Ther* 2000;5:89-96.
27. Carette S, Graham D, Little H i sur. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1983;26:186.
28. Braun J, Khan MA, Siepper J. Enthesis and ankylosis in spondyloarthropathy: What is the target of the immune response? *Ann Rheum Dis* 2000;59:985-94.
29. Mullaji AB, Upadhyay SS, Ho EKW. Bone mineral density in ankylosing spondylitis. *J Bone Joint Surg Br* 1997;76-B:660-5.
30. Gratacos J, Collado A, Pons F i sur. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: A followup study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2319-24.
31. Broom MJ, Raycroft JF. Complications of fractures of the cervical spine in ankylosing spondylitis. *Spine* 1988;13:763-6.
32. Van Tubergen A, Coenen J, Landewe R i sur. Assessment of fatigue in patients with ankylosing spondylitis: A psychometric analysis. *Arthritis Rheum* 2002;47:8.
33. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E i sur. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:980-4.
34. Eustace S, Caughlan RJ, McCarthy C. Ankylosing spondylitis. A comparison of clinical and radiographic features in men and women. *Ir Med J* 1993;86:120-2.
35. Huerta-Sil G, Casasola-Vargas JC, Londoño JD i sur. Low grade radiographic sacroiliitis as prognostic factor in patients with undifferentiated spondyloarthritis fulfilling diagnostic criteria for ankylosing spondylitis throughout follow up. *Ann Rheum Dis* 2006;65:642-6.
36. Wanders A, Landewe R, Dougados M, Mielants H, van der Linden SJ, van der Heijde D. Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility or individual patients with ankylosing spondylitis: can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation? *Ann Rheum Dis* 2005;64:988-94.
37. Taylor HG, Gadd R, Beswick FJ i sur. Quantitative radioisotope scanning in ankylosing spondylitis: A clinical, laboratory and computerized tomographic study. *Scand J Rheumatol* 1991;20:274-9.
38. Forrester DM. Imaging of the sacroiliac joint. *Radiol Clin North Am* 1990;28:1054.
39. Bollow M, Enzweiler C, Taupitz M i sur. Use of contrast enhanced magnetic resonance imaging to detect spinal inflammation in patients with spondyloarthritides. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(suppl 28):S167-74.
40. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol* 1999;26:1953-8.

41. Weber U, Pfirrmann CW, Kissling RO, Hodler J, Zanetti M. Whole body MR imaging in ankylosing spondylitis: a descriptive pilot study in patients with suspected early and active confirmed ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:20.
42. Heuft-Dorenbosch L, Landewe R, Weijers R i sur. Combining information obtained from magnetic resonance imaging and conventional radiographs to detect sacroiliitis in patients with recent onset inflammatory back pain. *Ann Rheum Dis* 2006;65:804-8.
43. Baker H. Epidemiological aspects of psoriasis and arthritis. *Br J Dermatol* 1966;78:249-61.
44. Hellgren L. Association between rheumatoid arthritis and psoriasis in total populations. *Acta Rheum Scand* 1969;15:316-26.
45. Taylor WJ. Epidemiology of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:98-103.
46. Scarpa R, Oriente P, Pucino A i sur. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *Br J Rheumatol* 1984;23:246-50.
47. Smiley JD. Psoriatic arthritis. *Bull Rheum Bis* 1995;44:1-2.
48. Stern RS. The epidemiology of joint complaints in patients with psoriasis. *J Rheumatol* 1985;12:315-20.
49. Hohler T, Marker-Hermann E. Psoriatic arthritis: Clinical aspects, genetics, and the role of T cells. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:273-9.
50. Espinoza LR, Vasey FB, Gaylord SW i sur. Histocompatibility typing in the seronegative spondyloarthropathies: A survey. *Semin Arthritis Rheum* 1982;11:375-81.
51. Beaulieu AD, Roy R, Mathon G i sur. Psoriatic arthritis: Risk factors for patients with psoriasis – a study based on histocompatibility antigen frequencies. *J Rheumatol* 1983;10:633-6.
52. Gladman DD, Farewell VT, Rahman P i sur. HLA-DRB1\*04 alleles in psoriatic arthritis: Comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Hum Immunol* 2001;62:1239-44.
53. Metzger AL, Morris RI, Bluestone R, Teraski PI. HLA-W27 in psoriatic arthropathy. *Arthritis Rheum* 1975;18:111-5.
54. Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A i sur. HLA-B27 and arthropathies associated with ulcerative colitis and psoriasis. *Lancet* 1974;1:956-8.
55. Buckley WR, Raleigh RL. Psoriasis with acro-osteolysis. *N Engl J Med* 1959;261:539-41.
56. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55-78.
57. Vasey FB, Espinoza LR. Psoriatic arthritis. U: Calin A (ur.). *Spondyloarthropathies*. Grune and Stratton, Orlando: 1984:151-85.
58. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum* 1999;42:1080-6.



59. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA) – an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987;62:127-41.
60. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H and the CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large International Study. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54(8):2665-73.
61. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. CASPAR criteria are sensitive in early psoriatic arthritis (PsA) and are accurate when applied to patients attending a family practice clinic. *Ann Rheum Dis* 2007;66 Suppl II):415.
62. Bond SJ, Farewell VT, Schentag CT, Gladman D.D. Radictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre. *Ann Rheum Dis* 2007;66:370-6.
63. Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indication of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol* 1995;22:675-9.
64. Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinture-Egueren T, Lopez-Lagunas I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:68-70.
65. Michet CJ, Mason TG, Mazlumzadeh. Hip joint disease in psoriatic arthritis: risk factors and natural history. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1068-70.
66. Buskila D, Langevitz P, Gladman DD, Urowitz S, Smythe HA. Patients with rheumatoid arthritis are more tender than those with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1992;19(7):1115-9.
67. Eastmond CJ, Wright V. The nail dystrophy of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1979;38:226-8.
68. Cassel S, Catalan T, Tutuncu Z i sur. Correlations Among Varied Disease Manifestations in Psoriatic Arthritis (PsA). *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2006. Program Book Supplement*;68.
69. Moll JM, Wright V. Familial occurrence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1973;32:181-201.
70. Jansson T, Thorsteinsson J, Kolbeinsson A, Jonasdottir E, Sigfusson N, Valdimarsson H. Population study of the importance of rheumatoid factor isotypes in adults. *Ann Rheum Dis* 1992;51:863-8.
71. Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 2001;47:1089-93.
72. Alenius GM, Gerglin E, Rantapää Dahlqvist S. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (DDP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. *Ann Rheum Dis* 2006;65:398-400.
73. Inanc N, Dalkilic E, Kamali S i sur. Anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26(1):17-23.

74. Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(suppl II):ii3-ii8.
75. Toivanen A Reactive arthritis: clinical features and treatment u: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman M (ur.): *Rheumatology* 3. izdanje Mosby Edinburg-Toronto 2003: 1231-40.
76. Leirisalo M, Skyly G, Kousa M i sur. Follow-up study of patients with Reiter's. disease and reactive arthritis with special reference to HLA B-27. *Arthritis Rheum* 1982;25: 249-59.
77. Rihl M, Klos A, Köhler L, Kuipers JG. Infection and musculoskeletal conditions: Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006 Dec;20(6):1119-37
78. Leino R, Toivanen A. Arthritis associated with gastrointestinal disorders. U Toivanen A, Toivanen P (ur.): *Reactive Arthritis* Boca Raton CRC press 1988;77-86.
78. DeKeyser F, Elewaut D, De Vos M i sur. Bowel inflammation and the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:785-813.
80. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C i sur. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. *J Rheumatol* 1995;22:2273-8