

ENTEROPATSKI SPONDILOARTRITIS*

ENTEROPATHIC SPONDYLOARTHRITIS*

Fanika Mrsić¹, Branimir Anić²

¹Zavod za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti,
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti,
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje/Corresponding author:

Fanika Mrsić, dr. med.

Zavod za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju

Klinika za unutarnje bolesti

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

Vinogradska cesta 29

10000 Zagreb

e-mail: fmrasic@yahoo.com

Primljeno/Received: 21. 2. 2018.

Prihvaćeno/Accepted: 7. 5. 2018.

SAŽETAK

Upalne bolesti crijeva kronične su idiopatske upalne bolesti probavnog sustava koje se mogu komplicirati različitim ekstraintestinalnim manifestacijama kao što su primarni sklerozirajući kolangitis, nodozni eritem, gangrenozna pioderma, akutni prednji uveitis i aortalna insuficijencija. Reumatske manifestacije vrlo su česte, a spondiloartritis je jedna od najčešćih. Enteropatski spondiloartritis može se javiti prije, istodobno ili nakon dijagnoze upalne bolesti crijeva. Javlja se u dva oblika: aksijalni i periferni. Smatra se da genski, imunosni i okolišni čimbenici imaju ključnu ulogu u razvoju enteropatskog spondiloartritisa.

Iako je povezanost ekstraintestinalnih manifestacija s upalnom bolesti crijeva poznata još od prije, točan patogenetski mehanizam i veza između zglobova i crijeva nepoznati su. Funkcionalne studije u ovom području i dalje su potrebne za razumijevanje ovoga složenog imunosnog mehanizma.

Rano prepoznavanje enteropatskog spondiloartritisa u bolesnika s upalnom bolesti crijeva nalaže multidisciplinarni pristup kako bi se provodila prikladna terapija, snizio morbiditet, spriječio invaliditet i poboljšala bolesnikova kvaliteta života.

KLJUČNE RIJEČI: Spondiloartritis; Upalne bolesti crijeva; Crohnova bolest; Ulcerozni kolitis; Genska sklonost bolesti; Antireumatici; Biološki lijekovi

ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases are chronic idiopathic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract that may be complicated by a variety of extraintestinal manifestations such as primary sclerosing cholangitis, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, acute anterior uveitis, and aortic insufficiency. However, rheumatological manifestations are the most common, with spondyloarthritis being the most prevalent one. Enteropathic spondyloarthritis can present before, be synchronous with, or after the diagnosis of inflammatory bowel disease with two subsets of joint involvement: axial and peripheral. It is believed that genetic, immunological, and environmental factors play a crucial role in the development of enteropathic spondyloarthritis.

Although the association between extraintestinal manifestation of symptoms and inflammatory bowel disease is known, the exact pathogenic mechanism and link between articular and gut involvement remains largely unexplained.

* Rad je skraćeni prijevod diplomskog rada (na engleskom jeziku) Fanike Mrsić.

The paper is the shortened version of the Fanika Mrsić's graduate thesis.

Future functional studies in this particular field are still needed to elucidate the complex immune mechanism of these interrelated conditions.

Early recognition of enteropathic spondyloarthritis in inflammatory bowel disease patients requires a multidisciplinary approach in order to guide therapy, reduce morbidity, prevent future disability, and improve the quality of life in the affected patients.

KEYWORDS: Spondylarthritis; Inflammatory bowel diseases; Crohn disease; Colitis, ulcerative; Genetic predisposition to disease; Antirheumatic agents; Biological products

Uvod

Crohnova bolest (CB) i ulcerozni kolitis (UK) kronične su upalne bolesti crijeva (IBD) koje mogu biti povezane s bolesti zglobova kao ekstraintestinalna manifestacija (EIM) (1). Enteropatski (spondilo)artritis (EA) najčešći je i podcijenjeni EIM u bolesnika s IBD-om. EA se ubraja u skupinu spondiloartritisa (SpA).

Seronegativni spondiloartritis heterogena su skupina kroničnih upalnih reumatskih bolesti nepoznate etiologije. Predilekcijska su mjesta kralježnica i zglobovi. Najčešće je obilježen oligoartritisom, upalom sakroilijakalnih zglobova i hvatišta tetiva, premda mogu biti zahvaćeni drugi organi poput srčanih zalistaka, aorte, kože i očiju. Porodica SpA obuhvaća skupinu bolesti koja uključuje: ankilozantni spondilitis (AS), psorijatični artritis (PsA), reaktivni artritis (ReA), enteropatski artritis (EA) i nediferencirani spondiloartritis. Klasifikacijski kriteriji za SpA prikazani su na tablici 1. (2).

TABLICA 1. Klasifikacijski kriteriji za seronegativni spondiloartritis (prilagođeno prema Anić B, Babić-Naglić Đ, 2008) (2).

TABLE 1 Classification criteria for seronegative spondyloarthritis (modified according to Anić B, Babić-Naglić Đ, 2008) (2).

Asimetrični periferni artritis
Negativan nalaz reumatoidnog faktora
Odsutnost potkožnih reumatoidnih čvorova
Rendgenski znak sakroileitisa s ankilozom ili bez nje
Kliničko preklapanje simptoma bolesti iz te skupine (≥ 2 istodobno)
Obiteljska sklonost bolesti
Prisutnost antigena HLA-B27

Prevalencija SpA, prema kriterijima ESSG-a (*Euro-pean Spondyloarthropathy Study Group*), u rasponu je od 0,3 do 1,4% u Europi i SAD-u (3, 4). Pojava SpA među bliskim rođacima upućuje na gensku predispoziciju u razvoju bolesti (2). Iako veza između antigena HLA-B27 i razvoja SpA nije do kraja objašnjena, velika učestalost HLA-B27 u bolesnika sa SpA upućuje na vjerojatnu ulogu u patogenezi.

S obzirom na heterogenost bolesti i simptoma SpA, terapijska strategija nalaže multidisciplinarni pristup.

Najčešće se rabe nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *nonsteroidal antirheumatic* – NSAR), glukokortikoidi, lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease modifying antirheumatic drugs* – DMARDs) i biološki lijekovi. U posljednjih desetak godina biološki su lijekovi zauzeli važno mjesto u liječenju SpA zbog dokazanih imunosupresivnih, protuupalnih i imunomodulacijskih učinaka. S obzirom na to da je riječ o bolesti koja može imati različitu kliničku sliku, rana je dijagnoza velik izazov za kliničare u svakodnevnom radu.

Upalne bolesti crijeva

Upalne bolesti crijeva (IBD) kronične su idiopatske upalne bolesti gastrointestinalnog trakta u koje se ubrajaju heterogeni poremećaji kao što su CB, UK te neklasificirani kolitis. Učestalost IBD-a u porastu je posljednjih nekoliko godina. Čak 1,4 milijuna ljudi u SAD-u i 2,2 milijuna ljudi u Europi pate od ovih bolesti (5). Bolest se najčešće javlja u dobi između 15. i 30. godine (6). Etiologija je nepoznata, ali je najvjerojatnije rezultat djelovanja više faktora, i genskih i okolišnih čimbenika. IBD može biti kompliciran različitim ekstraintestinalnim manifestacijama sa zahvaćenošću organa kao što su jetra, žučni putovi, usna šupljina, koža, oči i mišići.

Crohnova bolest

Crohnova bolest (CB) kronična je upalna bolest nepoznate etiologije koja se može pojaviti na bilo kojem dijelu gastrointestinalnog sustava, ali najčešće se javlja na terminalnom ileumu. Glavno je patohistološko obilježje transmuralna upala. Riječ je o doživotnoj bolesti s varijabilnom kliničkom slikom koju karakteriziraju česte izmjene remisije i egzacerbacije te EIM.

Učestalost CB-a pokazuje tendenciju porasta u posljednjih nekoliko desetljeća (7). Incidencija u Hrvatskoj iznosi 7/100.000 (8). Bolest obično počinje u dobi između 15. i 30. godine. Češća je u žena, bijelaca i u nekim obiteljima. Bliski rođaci imaju 10 – 15 puta viši rizik od razvoja bolesti, a obiteljska je anamneza pozitivna u 6 – 20% bolesnika s CB-om (8).

Unatoč brojnim istraživanjima u proteklih nekoliko desetljeća etiologija IBD-a nije razjašnjena. Smatra se da je za razvoj CB-a odgovoran poremećeni imunosni

odgovor na gastrointestinalne bakterije u genski predisponiranih pojedinaca.

Prvi identificirani gen koji se dovodi u vezu s CB-om jest NOD2/CARD15. Točan mehanizam kojim mutacija NOD2 dovodi do upale nije posve jasan. Kao važni u razvoju bolesti, osim gena NOD2/CARD15, identificirani su i DLG5, OCTN1 i 2, TLR4, 23R, ATG16L1, DRB*0301 (8). Čini se da nasljeđe nije dovoljno za razvoj bolesti te da su mnogi istraženi, ali i neistraženi okolišni čimbenici uključeni u patogenezu CB-a.

Klinička je slika CB-a varijabilna. Oko 75% bolesnika ima bolest tankog crijeva od kojih 90% ima zahvaćen terminalni ileum (8). Upalne promjene u crijevima jesu apscesi, granulomi, fibrostenotičke i upalne strikture. Upala je transmuralna (uključuje cijelu debljinu stijenke crijeva) s klasičnim „skip lezijama“, što može dovesti do stvaranja fistule između vijuga crijeva i/ili crijeva i ostalih struktura (vagine ili mjehura). Najistaknutiji simptomi CB-a jesu bol u trbuhu, proljev, gubitak tjelesne težine i umor.

Ne postoji patognomonični dijagnostički test koji bi potvrdio dijagnozu CB-a. Ona se temelji na kliničkoj slici te na dijagnostičkim testovima (endoskopija i PHD). Za procjenu upalne aktivnosti rabe se kompletna krvna slika, brzina sedimentacije eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP), fibrinogen i prokalcitonin. Zlatni je standard za dijagnozu IBD-a pregled cijeloga probavnog trakta (endoskopska vizualizacija), što uključuje kolonoskopiju, ezofagogastroduodenoskopiju te u nekim slučajevima pregled kapsulom i enteroskopiju. Morfološke metode (CT, UZ, MR enterografija) korisne su za lociranje regije crijeva zahvaćene upalom i intraabdominalnih komplikacija. Magnetska rezonancija (MR) metoda je izbora u dokazivanju perianalne bolesti (8). Pri otkrivanju komplikacija, odnosno evaluacije upalnog stanja korisne su nativna rendgenska snimka abdomena, irigografija, pasaža tankog crijeva te enterokliza uz MR enterografiju.

Liječenje CB-a ovisi o aktivnosti, ozbiljnosti, lokaciji i vrsti upale, uzimajući u obzir prethodni odgovor, komplikacije te prisutnost EIM-a. U liječenju CB-a rabe se aminosalicilati, sistemski glukokortikoidi i imunomodulatorni lijekovi (azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat). Posljednjih nekoliko godina unaprjeđenje znanja o biologiji kronične upale dovelo je do razvoja lijekova s ciljanim djelovanjem na molekule/posrednike upalnog odgovora. Takozvani biološki lijekovi rabe se za liječenje aktivnog, refraktornog CB-a i CB-a povezanog s EIM-om. Neki od inhibitora TNF- α koji se rabe u liječenju upalnih bolesti crijeva jesu infliksimab i adalimumab. Novije studije dokazuju ulogu ustekinumaba (IgG₁k monoklonsko protutijelo protiv interleukina 12/23) i vedolizumaba (IgG₁ monoklon-

sko protutijelo koje se veže za integrin $\alpha_4\beta_7$) u liječenju bolesnika s CB-om.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis (UK) idiopatska je kronična upalna bolest probavnog sustava koja je karakterizirana upalom sluznice debeloga crijeva, a redovito zahvaća rektum i širi se u kontinuitetu proksimalno.

Incidencija zabilježena u razvijenim zemljama jest 0,6 – 24,5/100.000 (8). UK češći je u muškaraca i počinje najčešće u dobi između 20 i 40 godina s drugim povećanjem učestalosti nakon petog desetljeća života.

Etiologija UK je nepoznata. Kao i u CB-u, interakcija genskih i okolišnih čimbenika ima važnu ulogu u patogenezi. Postoji niz antitijela prisutnih u bolesnika s UK-om, a najčešće se nalazi pANCA (engl. *perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody*) koji se opisuje u 50 – 60% bolesnika (9). Treba naglasiti da se dokaz pANCA-e ne smije rabiti kao dijagnostički test za UK iako može pomoći pri razlikovanju ulceroznog kolitisa od CB-a. U literaturi se opisuje povezanost određenih gena s UK-om, primjerice, geni regije HLA te geni DLG5 i MDR-1.

Simptomi UK ovise o stupnju bolesti i upale. Prvi su znak krvave stolice (u više od 90% bolesnika) (9). Bolesnici također navode proljev, tenezme, urgenciju, povremeno teške zatvore i grčevitu bol u trbuhu. Uz UK razvijaju se brojni EIM-i, osobito aksijalna ili periferna artropatija, episkleritis, nodozni eritem i pioderma gangrenozum. EIM može biti prisutan u 10% bolesnika s UK-om (10).

UK klasificira se prema ekstenziji i težini bolesti, što određuje modalitet liječenja. Topička terapija u obliku supozitorija ili klizma često je prva linija izbora za bolesti distalnog dijela crijeva, dok je oralno (sustavno) liječenje prikladno za ekstenzivnu bolest.

Zlatni standard za dijagnozu ulceroznog kolitisa i dalje je donja endoskopija (kolonoskopija).

Liječenje UK može biti farmakološko ili kirurško. Cilj je liječenja postizanje remisije te sprječavanje relapsa. Prva je linija terapije topički mesalazin. Bolesnicima koji ne podnose aminosalicilate mogu se propisati glukokortikoidi kao druga linija terapije. Liječenje ekstenzivne ili teže bolesti nalaže oralnu primjenu aminosalicilata te glukokortikoide. Za održavanje remisije rabe se mesalazin, aminosalicilati i azatioprin. Novi lijek, vedolizumab, pokazuje obećavajuće rezultate u postizanju kliničkog odgovora i remisije u liječenju bolesnika sa srednje teškim i teškim oblikom ulceroznog kolitisa koji ne odgovaraju na terapiju anti-TNF (11). Za razliku od CB-a, UK se može izliječiti kirurški. Operacija izbora jest proktokolektomija s ileoanalnom anastomozom.

Enteropatski spondiloartritis

Enteropatski (spondilo)artritis ili enteroartritis (EA) neerozivni je oligoartikularni epizodni migratorni periferni artritis. Ubraja se u skupinu seronegativnih spondiloartritisa koji se pojavljuju u bolesnika s definiranom upalnom bolesti crijeva, ali i drugim gastrointestinalnim poremećajima poput Whippleove bolesti ili stanja nakon kirurških zahvata na crijevima (*bypass arthritis*).

Povezanost zglobnih i crijevnih simptoma prvi je uočio Smith 1922. godine koji je opisao poboljšanje zglobnih simptoma u kolektomiranih bolesnika s reumatoidnim artritisom (12). Poslije je uočena tendencija egzacerbacije artritisa nakon pogoršanja kolitisa i remisija uz slabljenje crijevnih simptoma (13). Iako je pojava sakroileitisa u bolesnika s upalnom bolesti crijeva opisana 1950. godine, tek je 1964. godine prepoznat i klasificiran artritis povezan s upalnom bolesti crijeva kao samostalan klinički entitet (14), a naknadno je EA uključen u skupinu spondiloartritisa (SpA) (15).

Epidemiologija enteropatskog spondiloartritisa

Određivanje prevalencije EA izazovan je zadatak, a objavljeni rezultati teško su usporedivi zbog uporabe različitih dijagnostičkih kriterija, metodoloških razlika u studijama i načinu uzimanja uzoraka, razlika učestalosti upalnih bolesti crijeva u različitim geografskim područjima te varijabilnosti učestalosti HLA-B27 u različitim etničkim grupama. Procijenjena prevalencija EA u općoj populaciji iznosi od 0,01 do 0,5% (16). EA se najčešće pojavljuje u dobi između 25. i 50. godine te podjednako u oba spola (8). Reumatološki su nalazi češći u bolesnika s bolešću ograničenom na debelo crijevo (17). Spinalni i zglobni simptomi javljaju se u 5 – 20% bolesnika s upalnom bolesti crijeva. Artritis i sakroileitis prisutni su u 10 – 20% bolesnika s upalnom bolesti crijeva, a spondilitis u njih 10%. Žene češće imaju zahvaćene periferne zglobove, dok su muškarci skloniji pretežnom zahvaćanju aksijalnih zglobova (18, 19). Sakroileitis i spondilitis povezani su s HLA-B27 (40 i 60%), ali ta je veza manje izražena nego u nekomplikiranom AS-u (90%). Periferni artritis nije pokazao nikakvu povezanost s HLA-B27. Potencijalni faktori rizika od razvoja EA jesu aktivna bolest crijeva, obiteljska povijest IBD-a, upala slijepog crijeva, pušenje i prisutnost ostalih EIM-a (20, 21).

Etiopatogeneza enteropatskog spondiloartritisa

Unatoč mnogobrojnim studijama etiologija EA nije posve razjašnjena. Pretpostavlja se da kombinacija i interakcija genskih i imunskih faktora te bakterijske crijevne infekcije imaju važnu ulogu u nastanku i razvoju bolesti zajedno s čimbenicima okoliša. IBD i SpA pokazuju obiteljsku povezanost i mogu koegzistirati.

Brojne epidemiološke studije sugeriraju važnost sustava HLA u razvoju EA. Najistraživaniji gen jest HLA-B27 koji je pokazao i najjaču povezanost sa SpA i prisutan je u > 90% bolesnika s AS-om, za razliku od samo 5 – 15% u općoj populaciji (22). HLA-B27 ima više od 30 podtipova koji se razlikuju u samo jednoj aminokiselini. No, samo su neki od tih podtipova povezani s AS-om (npr., HLA-B* 2705, HLA-B* 2702, HLA-B* 2704 i HLA-B* 2707) (23).

Zaključno, izraženost HLA-B27 veća je u osoba sa SpA nego u populaciji osoba s upalnom bolesti crijeva bez SpA te se stoga može pretpostaviti da HLA-B27 u bolesnika s IBD-om povisuje rizik od razvoja EA (24). Osim HLA-B27, evidentirani su i drugi geni koji su povezani sa SpA i IBD-om. Najistaknutija veza opisana je s polimorfizmom receptora IL-23 (25). Pokazano je da je IL-23 jedini osjetljivi gen koji dijele SpA i IBD. Iako uloga IL-23 nije potpuno razjašnjena, vjeruje se da on sudjeluje u upali te da posredovanjem Th17 stimulira ekspresiju i proizvodnju IL-17, IL-22 i TNF- α . To znači da bi Th17 mogao biti zajednički patogenetski mehanizam u razvoju SpA i IBD-a (13, 26). Taj novi put – IL-23/IL-17 – potencijalni je cilj za liječenje enteropatskoga (spondilo)artritisa. NOD2/CARD15, koji se naziva proteinom upalne bolesti crijeva, još je jedan faktor što ima važnu ulogu u razvoju CB-a. Njegove su glavne funkcije prepoznavanje bakterijskog antigena te poticanje odgovarajuće imunosne reakcije. Mutacija CARD15 dovodi do poremećaja u prepoznavanju i eliminaciji bakterija. CARD15 prisutan je u bolesnika s razvijenom upalnom bolesti crijeva (27, 28). Studije, međutim, nisu pokazale povezanost s primarnim AS-om. Mutacija CARD15 za sada se smatra čimbenikom rizika od upale crijeva u bolesnika sa SpA.

Zaključno, gen za receptor IL-23 jedini je identificirani gen osjetljivosti i prvi zajednički gen rizika od primarnog AS-a, UK i CB-a, za razliku od CARD15, koji je faktor rizika od CB-a u SpA. Kao što se može vidjeti, mnoge su studije istraživale ulogu različitih gena u patogenezi SpA i IBD-a da bi pokušale objasniti međudodnos dviju bolesti. Ipak, mnogo toga ostaje nepoznato i potrebna su daljnja istraživanja da bi se otkrila eventualna zajednička genska komponenta ovih bolesti.

Rezultati upućuju na to da promijenjena migracija crijevnih limfocita i makrofaga iz upaljene crijevne mukoze u zglobove u genski osjetljivih osoba dovodi do poremećaja i imunosne netolerancije zbog disfunkcionalne interakcije imunskog sustava i crijevnih bakterija (13, 29). Predloženi mehanizam i uloga propusnosti crijeva u patogenezi SpA i IBD-a govore da poremećaj funkcije barijere u probavnom sustavu dovodi do promjene mikrobioma i upale crijeva. U takvim kroničnim upalnim stanjima stanice koje prezentiraju antigene (engl. *antigen-presenting cells* – APC) predstavljaju prisutni antigen prirodnim T-sta-

nicama što kontinuirano cirkuliraju između limfnog tkiva i krvi. Aktivirane T-stanice iz sluznice crijeva sistemskom cirkulacijom dolaze do zglobova i generiraju specifični imunosni odgovor protiv sinovije uzrokujući stanje upale. Pokazano je da se limfociti iz crijeva bolesnika s upalnom bolesti crijeva mogu desetostruko jače vezati na sinoviju u usporedbi s kontrolnom skupinom (30). Zbog toga bi promijenjeni put crijevnih limfocita mogao biti još jedan dodatni faktor u imunopatogenezi EA te veza između IBD-a i razvoja SpA.

Ljudski gastrointestinalni sustav ima izuzetno složeni mikrobiom s više od tisuću različitih bakterijskih vrsta čiji se broj postupno povećava od želuca prema debelom crijevu gdje dostižu broj od 10^{11} – 10^{12} CFU/ml lumena sadržaja. Te bakterije imaju zaštitnu ulogu sprječavajući prijanjanje patogenih bakterija na sluznicu, reguliraju proliferaciju epitela i održavaju imunostnu homeostazu. Zbog velikog antigenskog opterećenja prisutnog u probavnom traktu imunostni sustav mora stalno komunicirati s crijevnim bakterijama da bi se spriječio proces upale te kontinuirano suprimirati stanice tog sustava (31). Ovaj je proces poznat kao „oralna tolerancija“. Crijevne bakterije mogu biti pokretač iz okoliša u genski osjetljivih osoba, a gubitak imunostne tolerancije može dovesti do kronične upale (32). Nekoliko vrsta bakterija prepoznato je kao potencijalni uzročnik u patogenezi SpA i IBD-a. Neke od njih jesu: *Bacteroides vulgatus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Desulfovibrio desulfuricans*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. i *Yersinia enterocolitica*. Prisutnost bakterijskih komponenata u sinovijalnim zglobovima zanimljivo je otkriće s obzirom na to da su se zglobovi smatrali sterilnim okruženjem (33). Bakterijski antigeni izolirani su iz zglobova oboljelih osoba i upućuju na to da bakterije i njihovi antigeni mogu imati važnu ulogu u pokretanju artritisa, kada je prisutna upala crijeva.

Zaključno, patogenetski autoimunostni mehanizam EA nije definiran. SpA i IBD dijele mnoge genske i patogenetske značajke. Mnoge studije pokazuju da su u genski osjetljivih pojedinaca izmijenjena propusnost crijeva, bakterijski antigeni i razni potencijalni geni uključeni u razvoj tih dviju bolesti. Iako SpA i IBD dijele mnoge rizične gene, daljnje molekularne i funkcionalne studije potrebne su da bi se prikupili dokazi o njihovu zajedničkom patomehanizmu.

Klinička slika i dijagnostika enteropatskog spondiloartritisa

Zglobne komplikacije najčešći su EIM u IBD-u. S reumatološkoga gledišta artropatija povezana s IBD-om ubraja se u skupinu SpA. Artritis može zahvatiti kralježnicu, sakroilijakalne i periferne zglobove. Zglobne promjene dijele se, prema klasifikaciji ASAS-a, u dvije podgrupe: aksijalne (uključujući sakroileitis sa spondi-

litisom ili bez njega) i periferne (34). Aksijalne i/ili periferne promjene mogu prethoditi dijagnozi IBD-a, mogu se pojaviti istodobno ili se razviti nakon dijagnoze IBD-a, nerijetko nakon 10 i više godina (35).

Prevalencija aksijalne zahvaćenosti u bolesnika s IBD-om jest 5 – 12%. Češća je u muškaraca u omjeru 3 : 1. Zahvaćenost aksijalnog skeleta češća je u bolesnika s CB-om (5 – 22%) nego s UK (2 – 6%) (36). Aksijalne promjene mogu prethoditi nastupu enteritisa. Grupne studije u Torontu pokazale su da 52% bolesnika s IBD-om ima crijevne simptome nakon početka simptoma SpA, 39% bolesnika ima crijevne simptome prije izbijanja SpA, a samo 9% ima crijevne simptome i simptome SpA istodobno (37). Aksijalne tegobe ne moraju biti sinkronizirane sa znakovima osnovne crijevne bolesti i ne ovise o pogoršanju upale crijeva. Glavni su simptomi bol u zdjelici nakon duljeg mirovanja, jutarnja ukočenost koja popušta razgibavanjem, bol u donjem dijelu leđa koja traje najmanje 3 mjeseca i obično počinje prije dobi od 45 godina (23, 38).

Dijagnoza aksijalnog spondiloartritisa (axSpA) temelji se na kliničkim obilježjima upalne križobolje praćene radiološkim promjenama sakroileitisa gdje je MR dijagnostički test izbora. Radiološki nalaz razvijene bolesti sličan je idiopatskom AS-u s „kvadratičastim“ kralješkom, marginalnim sindezmoftima i nepokretnošću vratne kralježnice (39).

Periferni artritis upalna je, neerozivna, nedeformirajuća artropatija s negativnim nalazom RF-a. To je najčešći nalaz u bolesnika s IBD-om (17 – 20%) (40), a nešto je više prisutan u CB-u sa zahvaćenim debelim crijevom nego u UK te je češći u UK s pankolitisom nego u izoliranoj ljevostranoj bolesti (13, 35). Artritis se javlja podjednako u muškaraca i žena u dobi između 25 i 45 godina.

Periferni artritis u bolesnika s IBD-om uglavnom uključuje velike zglobove nogu (koljena, gležnjevi i metatarzofalangealni zglobovi), a očituje se kao asimetrični mono/oligoartritis. Tijek je epizodni, ponavljani sa spontanim smirenjem u roku od 6 mjeseci (13). Mali će postotak bolesnika imati kronični oblik (10 – 20%) (41). Egzacerbacije prate intenzitet IBD-a, a stabilna remisija uočava se nakon kolektomije (42).

Smjernice ASAS-a dijele periferni artritis u oligo/pauciartikularni (tip I) i poliartikularni tip (tip II). Tip I je pauciartikularni artritis koji zahvaća manje od 5 velikih zglobova. Javlja se u otprilike 5% bolesnika s UK-om i onih s CB-om (35). Obično je asimetričan, akutan, samolimitirajući i povezan s aktivnom bolesti crijeva. Tijekom kliničkog pregleda nalaze se jasni znakovi sinovitisa. Najčešće je migratoran i tranzitoran te se povlači bez trajnog oštećenja zglobova. Tip I povezan je s HLA-DRB1 0103 koji se nalazi u 35% bolesnika s tipom I u odnosu prema 3% kontrolne skupine (43).

Tip II je poliartritis (zahvaća ≥ 5 zglobova) koji uglavnom pogađa male zglobove ruke kao simetrična

TABLICA 2. Tip I i tip II perifernog artritisa u EA.
TABLE 2 Type I and type II peripheral arthritis.

	Tip I (oligo/pauci)	Tip II (poli)
Zglobovi	< 5 zglobova	≥ 5 zglobova
Uzorak	asimetričan	simetričan
Akutni/kronični	akutni	kronični
Povezanost s aktivnosti IBD-a	+	-
HLA-regija	HLA-DRB1*	HLA-B44*
Egzacerbacije	-	+
Ekstremiteti	donji	gornji

seronegativna artropatija. Javlja se u manje od 5% bolesnika s IBD-om (23). Simptomi mogu trajati mjesecima ili godinama, neovisno o aktivnosti IBD-a. Može postojati i nakon kolektomije, a egzacerbacije mogu trajati godinama (23, 39). Dijagnoza se temelji na kliničkoj slici i isključivanju drugih oblika artritisa. Opisana je povezanost tipa II s HLA-B44* (43). Neke od najvažnijih karakteristika tipa I i tipa II perifernog artritisa prikazane su na tablici 2.

Diferencijalna dijagnoza boli u zglobovima bolesnika s IBD-om široka je. Zbog različitih kliničkih slika koje karakteriziraju EA, a nisu specifične niti patognomonične, potrebna je pozorna klinička obrada da bi se uočila razlika u odnosu prema SpA, reumatoidnom artritisu i drugim upalnim artropatijama (sarkoidoza, Behçetova bolest). Potrebno je diferencijalnodijagnostički isključiti sekundarnu hipertrofičnu osteoartropatiju, osteonekrozu povezanu s glukokortikoidima i septički artritis.

Dijagnoza EA temelji se na kliničkoj slici i povezivanju reumatskih i crijevnih simptoma te isključivanju drugih specifičnih oblika artritisa. Nema patognomoničnog znaka koji vodi do dijagnoze artritisa povezanog s IBD-om. Stoga je važno prepoznati IBD i njegove pridružene EIM-e. Većina laboratorijskih nalaza također je nespecifična. Anemija u bolesnika s IBD-om očituje se kao sideropenična anemija i anemija kronične bolesti. Trombocitoza i leukocitoza nisu rijetke u EA. Marker upale, poput brzine sedimentacije eritrocita i CRP-a, povišeni su, dok su reumatoidni faktor (RF) i antinuklearna antitijela negativni. Analiza sinovijalne tekućine ne daje karakterističan nalaz. Mogu se dokazati leukociti od 1500 do 50.000/mm³, razina glukoze je normalna, a mikrobiološka kultura negativna (44). Biopsija sinovijalne membrane također je nespecifična – obično se nađe proliferacija sinovijalnih stanica i povećana vaskularizacija s infiltracijom mononuklearnih stanica (23). Punkcija sinovijalne tekućine presudno je važna u isključenju septičkog artritisa budući da klinička prezentacija bolesnika s IBD-om može biti atipična zbog protuupalne/imunosupresivne terapije.

Liječenje bolesnika s enteropatskim spondiloartritisom

Terapijski pristup bolesniku s EA trebao bi podrazumijevati suradnju reumatologa i gastroenterologa. Prilikom odabira terapije moralo bi se voditi računa o sveobuhvatnosti i prilagoditi ju potrebama pojedinog bolesnika uzimajući u obzir aktivnosti bolesti, kliničku sliku i opće stanje, dob, spol, komorbiditet i trenutačno liječenje. Nefarmakološko liječenje EA uključuje odmor i fizikalnu terapiju. Cilj fizikalne terapije jest održavanje ukupne funkcionalne sposobnosti bolesnika, pokretljivosti kralježnice te sprječavanje deformacije kralježnice koja bi mogla dovesti do respiratorne ugroženosti i invalidnosti. Plivanje, vježbe disanja i medicinska gimnastika poželjni su kao dodatna pomoć da bi se spriječile moguće neželjene posljedice (23). Farmakološka terapija usmjerena je ponajprije na liječenje osnovne bolesti crijeva. Upotreba analgetika, DMARD-a, glukokortikoida i u novije vrijeme bioloških lijekova obično je dovoljna za liječenje većine simptoma. Nesteroidni antireumatici (NSAR) propisuju se da bi se periferni artritis, križbolja i ukočenost držali pod kontrolom. Nuždan je oprez poglavito u bolesnika s UK-om zbog mogućeg utjecaja NSAR-a na pogoršanje crijevne bolesti. Selektivni inhibitori ciklo-oksigenaze-2 mogu biti propisani bolesnicima s EA radi učinka na proliferaciju epitela i zacjeljivanje rana, no njihovo je djelovanje vrlo ograničene vrijednosti i u kliničkoj se praksi često ne propisuju. Nedavno je istraživanje pokazalo da se sredstva selektivna za COX-2 bolje toleriraju u kratkom roku. Nuspojave poput kardiovaskularne toksičnosti ograničavaju uporabu inhibitora COX-2 (23). Unatoč oprezu zbog nuspojava i potencijalnog pogoršanja IBD-a reumatolozi i gastroenterolozi uspješno rabe NSAR i inhibitore COX-2 u bolesnika s IBD-om i ograničenim rizikom od pogoršanja crijevnih simptoma. Međutim, ako se klinička slika pogorša, savjetuje se prekid.

Uvođenje biološke terapije, tj. primjena anti-TNF- α , uvelike je utjecalo na liječenje bolesnika s IBD-om i axSpA. Trebalo bi ih davati radi smanjenja progresije ranoga neradiološkog axSpA kod bolesnika koji ne podnose NSAR ili su otporni na primjenu ili koji imaju kontraindikacije za upotrebu NSAR (45). Inhibitori TNF- α koji su učinkoviti u IBD-u, axSpA i perifernom EA jesu infliksimab, adalimumab te golimumab. U slučaju primarne nedjelotvornosti ili nepodnošljivosti prebacivanje na drugi inhibitor TNF- α pokazalo se korisnim. Pegilirani humani Fab usmjeren na TNF- α (certolizumab) još nije odobren od Europske agencije za lijekove, ali preliminarni rezultati upućuju na to da bi certolizumab mogao biti koristan u bolesnika koji su početno odgovorili na infliksimab, ali su s vremenom izgubili odgovor ili postali netolerantni na lijek (23, 46). U bolesnika s perifernim artritisom liječenje upale

crijeva obično je dovoljno. Simptomatsko liječenje kratkoročnom primjenom glukokortikoida, NSAR-om i lokalnim injekcijama steroida ima dokazani učinak. Oralni su glukokortikoidi učinkoviti, ali samo kratkoročno, a treba ih prekinuti što je prije moguće. U određenim situacijama sulfasalazin se može upotrijebiti kao terapija za artritis povezan s IBD-om. Iako su neka istraživanja pokazala da sulfasalazin nije bio bolji od placeba (47), još je optimalni izbor za liječenje u bolesnika sa SpA s perifernom bolesti.

Razvijeni su i drugi biološki lijekovi za CB, UK i EA. Jedan od njih jest vedolizumab koji je učinkovit u umjerenom do teškom IBD-u, ali njegov mogući utjecaj na artritis povezan s IBD-om još treba dokazati (48). Nedavna istraživanja opravdavaju kliničku primjenu ustekinumaba (inhibitora interleukina 12/23) kao monoterapiju u bolesnika s AS-om kod kojih postoji kontraindikacija za primjenu inhibitora TNF- α . Dokazano je smanjenje znakova i simptoma u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom (49).

Zaključak

EA je neerozivni oligoartikularni epizodni migracijski periferni artritis koji se ubraja u skupinu seronegativnih spondiloartritisa, a javlja se u bolesnika s IBD-om. Točna etiopatogenetska veza između zglobova i zahvaćenosti crijeva nije poznata, ali se pretpostavlja da interakcija genskih i imunskih faktora te bakterijske crijevne infekcije imaju važnu ulogu u nastanku i razvoju bolesti zajedno s čimbenicima iz okoliša. Mnoge provedene studije pokazuju da su izmijenjena permeabilnost crijeva, bakterijski antigeni i različiti geni uključeni u razvoj EA u genski osjetljivih osoba. Zahvaćenost zglobova u EA može se podijeliti u dvije podskupine: aksijalne i periferne. Zglobne tegobe mogu prethoditi IBD-u, mogu biti istodobne s njim ili se razviti nakon dijagnoze IBD-a. Dijagnoza se temelji na kliničkoj slici, povezivanju reumatskih i crijevnih simptoma uz isključenje drugih specifičnih oblika artritisa. Nefarmakološko liječenje uključuje odmor i fizikalnu terapiju. Farmakološka je terapija ponajprije usmjerena na liječenje osnovne bolesti crijeva. Uporaba analgetika, DMARD-a, glukokortikoida i anti-TNF- α lijekova obično je dovoljna za liječenje većine simptoma. Prepoznavanje EA nalaže multidisciplinarni pristup i aktivnu suradnju reumatologa i gastroenterologa da bi se smanjila upala te spriječili deformacija i pogoršanje kvalitete života u bolesnika s IBD-om.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002;347:417–29.
- Anić B, Babić-Naglić Đ. Reumatske bolesti: seronegativni spondiloartritis. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (ur.). *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str. 1380–6.
- Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(3):401–17.
- Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. The prevalence of axial spondyloarthritis in the United States: Estimates from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey, 2009–10. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):905–10.
- Loftus E. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504–17.
- Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF i sur. Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1984;29(10):913–20.
- Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: Up or down? *World J Gastroenterol*. 2006;12(38):6102–8.
- Vucelić B, Čuković-Čavka S. Gastroenterologija: upalne bolesti crijeva. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (ur.). *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str. 794–803.
- Dignass A, Eliakim R, Magro F i sur. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis*. 2012;6(10):965–90.
- Danese S, Semeraro S, Papa A i sur. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(46):7227–36.
- Gilroy L, Allen PB. Is there a role for vedolizumab in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease? *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7:163–72.
- Smith R. Treatment of rheumatoid arthritis by colectomy. *Ann Surg*. 1922;76:515–78.
- Peluso R, Di Minno M, Iervolino S i sur. Enteropathic Spondyloarthritis: From Diagnosis to Treatment. *Clin Develop Immunol*. 2013;2013:1–12.
- Blumberg B, Bunim J, Calkins E, Pirani C, Zvaifler N. A nomenclature and classification of arthritis and rheumatism. *Arthritis Rheum*. 1964;7:93–7.
- Wright V, Moll JHM (ur.). *Seronegative polyarthritis*. Amsterdam: North Holland Publishing Company; 1976.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM i sur. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54.
- Repiso A, Alcántara M, Muñoz-Rosas C i sur. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: prevalence and related factors. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006;98:510–7.
- Orchard T, Wordsworth B, Jewell D. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998;42(3):387–91.
- Yüksel İ, Ataseven H, Başar Ö i sur. Peripheral Arthritis in the Course of Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci*. 2010;56(1):183–7.
- Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P i sur. Frequency and Risk Factors for Extraintestinal Manifestations in the Swiss Inflammation

- tory Bowel Disease Cohort. *Am J Gastroenterol.* 2010;106(1):110–9.
21. Manguso F, Sanges M, Staiano T i sur. Cigarette smoking and appendectomy are risk factors for extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(2):327–34.
 22. Brown M, Pile K, Kennedy L i sur. HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(4):268–70.
 23. Voulgari PV. Rheumatological manifestations in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2011;24(3):173–80.
 24. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(3):451–71.
 25. Duerr R, Taylor K, Brant S i sur. A genome-wide association study identifies IL-23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science.* 2006;314(5804):1461–3.
 26. Gheita T, El Gazzar I, El-Fishawy H, Aboul-Ezz M, Kenawy S. Involvement of IL-23 in enteropathic arthritis patients with inflammatory bowel disease: preliminary results. *Clin Rheumatol.* 2014;33:713–7.
 27. Laukens D, Peeters H, Marichal D i sur. CARD15 gene polymorphisms in patients with spondyloarthropathies identify a specific phenotype previously related to Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6):930–5.
 28. van der Paardt M, Crusius JB, de Koning MH i sur. CARD15 gene mutations are not associated with ankylosing spondylitis. *Gen Immun.* 2003;4(1):77–8.
 29. Jacques P, Elewaut D, Mielants H. Interactions between gut inflammation and arthritis/spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(4):368–74.
 30. Salmi M, Rajala P, Jalkanen S. Homing of mucosal leukocytes to joints: Distinct endothelial ligands in synovium mediate leukocyte-subtype specific adhesion. *J Clin Invest.* 1997;99(9):2165–72.
 31. Papadakis KA, Targan SR. Current theories on the causes of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999;28(2):283–96.
 32. Stebbings S, Jenks K, Roberts R, Schultz M. The immune response to gut bacteria in spondyloarthritis: a role in pathogenesis? *J Clin Rheumatol Musculoskelet Med.* 2010;1:39–48.
 33. Kempell KE, Cox CJ, Hurler M i sur. Reverse transcriptase-PCR analysis of bacterial rRNA for detection and characterization of bacterial species in arthritis synovial tissue. *Infect Immunol.* 2000;68(10):6012–26.
 34. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R i sur. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777–83.
 35. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;7(4):235–41.
 36. Salvarani C, Fries W. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15(20):2449–55.
 37. O'Shea FD, Chandran V, Schentag CT, Salonen D, Gladman DD, Inman RD. Clinical and radiographic differences between primary ankylosing spondylitis, psoriatic spondylitis and spondylitis associated with inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheum.* 2007;56:S259.
 38. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54:569–78.
 39. Ardizzone S, Sarzi Puttini P, Cassinotti A, Bianchi Porro G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2008;40:253–9.
 40. Rodríguez-Reyna T, Martínez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15(44):5517–24.
 41. Colombo E, Latiano A, Palmieri O i sur. Enteropathic spondyloarthropathy: A common genetic background with inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol.* 2009;15(20):2456–62.
 42. Klippel JH, Dieppe PA (ur.). *Rheumatology.* 2. izd. London: Mosby;1998, str. 6.24.1–3.
 43. Williams H, Walker D, Orchard TR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10:597–605.
 44. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppälä K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1994;37:23–31.
 45. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M i sur. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:815–22.
 46. Sandborn WJ, Abreu MT, D. Haens G i sur. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:688–95.
 47. van den Berg R, Baraliakos X, Braun J i sur. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1388–96.
 48. McLean LP, Shea-Donohue T, Cross RK. Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Immunotherapy.* 2012;4(9):883–98.
 49. Poddubny D, Hermann KG, Callhoff J, Listing J, Sieper J. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):817–23.