

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

KLASIFIKACIJA SPONDILOARTRITISA THE CLASSIFICATION OF SPONDYLOARTHRITIDES

Đurđica Babić-Naglić

Sažetak

Spondiloartritisi (SpA) su heterogena skupina HLA-B27 asociranih muskuloskeletnih bolesti koje zahvaćaju aksijalni i periferni skelet, a većina ima i ekstra-skeletne manifestacije. Ove godine objavljeni su zadnji klasifikacijski kriteriji za SpA koje je izradila ASAS

(Assessment of SpondyloArthritis International Society) radna skupina. U novim kriterijima respektiraju se tipična klinička i laboratorijska obilježja svih entiteta iz spektra SpA što omogućava ranu dijagnozu i planiranje optimalne strategije liječenja.

Ključne riječi

spondiloartritisi, klasifikacija

Summary

Spondyloarthritides (SpA) are a heterogeneous group of HLA-B27 associated musculoskeletal diseases that affect the axial and peripheral skeleton and most of them have some extraskeletal manifestations. The last classification criteria for SpA that has developed ASAS

(Assessment of SpondyloArthritis International Society) working group have been published recently. The new criteria include the typical clinical and laboratory characteristics of all entities from the spectrum of SpA, which enables early diagnosis and planning of treatment strategies.

Keywords

spondyloarthritides, classification

Spondiloartritisi (SpA) su heterogena skupina reumatskih bolesti koje imaju neka zajednička klinička i patofiziološka obilježja. Ankilozantni spondilitis (AS) je najvažniji predstavnik ove skupine. Premda postoje paleopatološki nalazi sukladni ankilozirajućoj bolesti kralježnice iz doba treće dinastije drevnog Egipta 2900 godina pr. Kr., iako je krajem 17. stoljeća Bernard Conner opisao tipičnu kliničku sliku AS i pronašao kostur ankilozirane kralježnice, a krajem 19. stoljeća Marie, Strumpell i Bechterew dali 3 neovisna prikaza AS, ipak je prošlo mnogo godina do kvalifikacije AS kao zasebnog nozološkog entiteta. U klasifikaciji reumatskih bolesti Američkog reumatološkog društva, 1963. SpA su svrstane u skupinu “poliartritisa nepoznatog porijekla” (1). Pred 40 godina objavljen je jedinstven koncept reumatskih bolesti koje se razlikuju od reumatoidnog artritisa (RA) (2). Od tada datira naziv seronegativna spondilartropatija jer je reumatoidni faktor (RF) bio osnovni diferencijalno dijagnostički diskriminator u smjeru RA ili SpA. U to vrijeme izdvojeni su specifični entiteti iz spektra SpA kao što je npr. psorijatični artritis (PsA) ko-

ji su do tada bili poimani kao “varijante” RA. I danas se može prihvatiti taj koncept kod rane dijagnostike jer je kod inicijalne obrade bolesnika najvažnije utvrditi postoji li upalna reumatska bolest ili ne, da li se radi o predominantnoj afekciji aksijalnog i/ili perifernog skeleta, da li dominira patologija sinovije ili enteza, ima li patofiziološki proces tendenciju razaranja (RA) ili stvaranja kosti (AS) te da li ta bolest zahtijeva energičnu terapiju ili ne bez obzira na konačnu klasifikaciju. U početku upalne reumatske bolesti sustava za kretanje nije uvijek presudno postaviti točnu dijagnozu već je važnije planirati strategiju terapije i praćenja bolesnika. Klasifikacijski kriteriji definiraju određeni entitet za potrebe epidemioloških i kliničkih ispitivanja, a u rutinskom radu usmjeravaju prema točnoj patofiziološkoj dijagnozi i nerijetko imaju ulogu dijagnostičkih kriterija. Više je različitih klasifikacijskih kriterija za SpA koji su nastajali tijekom proteklih 40 godina mijenjajući se u skladu s napretkom laboratorijskih i radioloških tehnika te traženjem što osjetljivije metodologije prikupljanja i obrade podataka. Otkrićem čvrste povezanosti biljega tkiv-

ne snošljivosti HLA-B27 s AS (3), a vrlo brzo i s ostalim oblicima SpA dobiven je drugi važan diskriminator reumatskih bolesti. U nizu klasifikacija do sada bio je uključen jedino u Amorove kriterije za SpA u kojima ima jednaku težinu kao i pozitivna obiteljska anamneza (4). Godinu dana nakon Amorova prijedloga, a 20 godina poslije otkrića HLA-B27, prikazani su ESSG (European Spondylarthropathy Study Group) kriteriji u kojima se genetski faktor potvrđuje anamnezom, a ne tipizacijom HLA (5). U nedavno publiciranim klasifikacijskim kriterijima ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) grupe HLA-B27 ima gotovo jednaku diskriminacijsku vrijednost kao radiološki verificiran sakroileitis (6) i prvi puta radiološki dokaz sakroileitisa nije obavezan kriterij što dozvoljava ranu dijagnozu SpA u preradiološkoj fazi (tablica 1).

U ASAS konceptu odvojeni su kriteriji za periferni i aksijalni i/ili aksijalni SpA prema kliničkom simptomu križobolje, prilagođeni su ranoj dijagnostici, a ne etabliranim bolestima. Novi klasifikacijski kriteriji objedinjuju Amorove (4) i ESSG (5) kriterije za SpA

respektirajući zajedničke kliničke znakove i nalaze svih entiteta iz spektra SpA. Prema ASAS konceptu u SpA se ubrajaju AS, PsA, reaktivni artritis (ReA), nediferencirani SpA (uSpA), enteropatski SpA (eSpA), juvenilni SpA i akutni prednji uveitis (7) (tablica 2).

Zajedničke karakteristike svih SpA su: klinički, upalna križobolja; radiološki, sakroileitis; patološki, entezitis; imunogenetski, pozitivni nalaz HLA-B27; biološki, aktivnost makrofaga, T i B limfocita, prostaglandina, faktora rasta, proupalnih citokina (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17) i proteina odgovornih za stvaranje kosti (Dkk-1, sklerostin, BMP, PGE2, WNT); te ekstraskoletno, klinički znakovi koji imaju dvojaku ulogu jer mogu biti dio kronične skeletne bolesti ili infekcija poznatim uzročnikom koji je pokretač kronične bolesti (tablica 3).

Rani i uvjerljiv klinički simptom svih SpA je upalna križobolja kao prvi znak afekcije kralježnice. Važnost upalne križobolje kao tipičnog simptoma u mlađoj populaciji (< 40 godina) prepoznata je pred više od 30 godina (8), a danas se zna da takav bolesnik ima 14% vjerojatnost razvoja spondilitisa (9).

Tablica 1. Klasifikacijski kriteriji za spondiloartritis, ASAS 2011. (6)
Table 1. Classification criteria for spondyloarthritis, ASAS 2011. (6)

Bolesnici s križoboljom \geq 3 mjeseca (s ili bez perifernih simptoma) i životne dobi \leq 45 godina	Bolesnici s perifernim simptomima bez križobolje
Radiološki sakroileitis* plus \geq 1 SpA obilježje ili HLA-B27 plus \geq 2 druga SpA obilježja	Artritis ili entezitis ili daktilitis plus SpA obilježja
SpA obilježja:	1 SpA obilježje:
- upalna križobolja	- Uveitis
- artritis	- Psorijaza
- entezitis (peta)	- Crohnova bolest / kolitis
- uveitis	- Prethodna infekcija
- daktilitis	- HLA-B27
- psorijaza	- Radiološki sakroileitis
- Crohnova bolest / kolitis	ili 2 druga SpA obilježja:
- dobar učinak NSAR	- artritis
- SpA u obitelji	- entezitis
- HLA-B27	- daktilitis
- povišen CRP	- iskustvo upalne križobolje ikada
*radiološki sakroileitis:	- SpA u obitelji
- na MR nalaz aktivne upale	
- sigurni radiološki sakroileitis prema modificiranim Njuroškim kriterijima	

Osjetljivost 80%, specifičnost 83% (N = 975).

Tablica 2. Spektar spondiloartritisa, ASAS (6)
Table 2. Spondyloarthritis spectrum, ASAS (6)

Spektar spondiloartritisa
1. Ankilozantni spondilitis (AS)
2. Psorijatični artritis (PsA)
3. Reaktivni artritis (ReA)
4. Nediferencirani spondiloartritis (uSpA)
5. Enteropatski spondiloartritis (eSpA)
6. Juvenilni spondiloartritis
7. Akutni prednji uveitis

Tablica 3. Zajednička obilježja spondiloartritisa
Table 3. Common characteristics of spondyloarthritis

Skupina	Obilježja
Klinička	upalna križobolja / asimetrični artritis
Radiološka	sakroileitis / spondilitis
Patološka	entezitis, osteitis, sinovitis
Imunogenetska	HLA-B27
Biološka	aktivnost TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17, PGE2, BMP, WNT
Ekstraskeletna	klasifikacijska odrednica / komplikacija

Nalaz sigurnog sakroileitisa na standardnim radiogramima dio je svih klasifikacijskih kriterija za akcijalni SpA. Sakroileitis niskog stupnja predskazuje razvoj AS u 42% bolesnika s uSpA (10). Magnetska rezonancija (MR) postala je rutinska metoda otkrivanja ranih promjena na sakroilijakalnim (SI) zglobovima i duž kralježnice. U 66% bolesnika s upalnom križoboljom i radiološki suspektim sakroileitisom na MR je potvrđena sigurna promjena (11).

Enteze su ciljno tkivo, a njihova upala karakteristična je patološka promjena kod svih SpA. Entezitis nastaje na hvatištima tetiva, ligamenata, zglobne kapsule ili fascije za kost ekstrartikularno i intraartikularno. Na mjestu entezitisa odvijaju se 3 patološka procesa. Upala enteze je primarni događaj, a potom slijedi reakcija subhondralne kosti kao osteitis pa sinovitis ukoliko se radi o afekciji zglobne kapsule ili intrartikularnoj entezi (12). Koljeni zglob ima 32 insercije vezivnih struktura od kojih su mnoge smještene intraartikularno i prema nekim hipotezama artritis koljena kod SpA predstavlja ekstenzivni polientezitis (13). Verifikacija entezitisa presudna je kod inicijalne obrade. Na ljudskom skeletu nalaze se mnoge enteze dostupne kliničkom pregledu, a power dopler ultrazvuk i MR su osjetljive slikovne metode koje potvrđuju klinički nalaz i otkrivaju subkliničke oblike. Klinička slika ovisi o lokalizaciji aficirane regije i broju zahvaćenih enteza. Entezitis Ahilove pete je najčešći klinički oblik.

Pozitivan nalaz biljega tkivne podudarnosti HLA-B27 (human leukocyte antigen) glavni je pokazatelj imunogenetske predispozicije pa se o SpA govori i kao o HLA-B27 asociranim bolestima. Prisutan u svim SpA, a kod AS u 80-95% oboljelih (3,9). Među bolesnicima s upalnom križoboljom nositelji HLA-B27 imaju raniju manifestaciju upalne križobolje, kraće je vrijeme do postavljanja dijagnoze, prevalentnu afekciju aksijalnog skeleta i rjeđu pojavnost psorijaze (14). Prevalencija i incidencija AS ovisi o učestalosti HLA-B27 u ispitivanoj populaciji. Do sada je identificirano mnogo molekularnih podtipova od kojih većina predstavlja više ili manje čvrst rizik za bolest. Povezanost HLA-B27 s pojavnošću AS i spontani razvoj slične bolesti u transgencijskih štakora ukazuje na direktnu vezu patofiziologije bolesti s HLA-B27 odnosno genom koji ga određuje (15). Samo mali broj nositelja HLA-B27 obolijeva od AS i računa se da je HLA-B27 odgovoran za 20-40% nasljedne komponente što znači da su i drugi geni uključeni u podložnost bolesti. Istraživanjima ljudskog genoma identificirano je nekoliko gena asociranih s AS (16).

S biološkog aspekta odlikuju se upalnim procesom. Upalni proces kod SpA karakteriziran je izmjenom faza aktivne upale (entezitis, osteitis, sinovitis) i koštane proliferacije (sindezmozofiti, entezozofiti, ankiloza). U aktivnoj fazi upalnog procesa kod SpA prepoznata je

uloga proupalnih citokina (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17). Faktor tumorske nekroze i IL-6 su ključni proupalni citokini koji generiraju upalni proces u mnogim bolestima. Bolesnici s AS imaju povišenu razinu IL-6 i TNF- α u serumu, a imunohistokemijski je dokazano njegovo prisustvo u SI zglobovima (17,18).

U svim podvrstama SpA je u biopstatima sinovije i kosti utvrđena je pojačana vaskularizacija, prisutnost makrofaga i polimorfonukleara s dominantnom aktivnošću makrofaga i T-limfocita (19,20). U fazi reparacije PGE2 (prostaglandin E2), BMP (bone morphogenetic protein) i WNT (wingless-type like) proteini sudjeluju u osteoblastogenezi i stvaranju nove kosti (21).

Primjena inhibitora TNF- α otvorila je novo poglavlje u načinu liječenja ovih bolesti s vrlo dobrim rezultatima i danas je to terapijski standard. Na temelju spoznaja molekularne biologije u tijeku su brojna klinička istraživanja primjene drugih etabliranih bioloških lijekova i ciljano stvaranje novih molekula.

Ekstraskeletne manifestacije kod SpA mogu se promatrati na 2 načina. S jedne strane su dragocjen kla-

Tablica 4. Ekstraskeletne manifestacije na koži i sluznicama kod SpA
Table 4. Extraskelatal manifestations on skin and mucosa in SpA

Sustav	Bolest	Uzrok
Koža	Psorijaza	nepoznat
	Erythema migrans	poznat, izlječivo
Crijeva	Upalna bolest crijeva	nepoznat
	Gram neg. bakterije	poznat, izlječivo
Urogenitalni sustav	Mukokutane ulceracije	nepoznat
	Klamidioza	poznat, izlječivo
Oko	Prednji uveitis	nepoznat
	Klamidioza	poznat, izlječivo

sifikacijski parametar i dio kliničke slike reumatske bolesti, a s druge strane mogu biti izazvane infekcijom poznatim vanjskim uzročnikom (tablica 4). Koža, oči, probavni i urogenitalni trakt su najčešće zahvaćeni organski sustavi. Na ovim lokalizacijama može se pronaći primarna kronična bolest nepoznatog uzroka ili infektivna patologija s detektibilnim mikroorganizmom. Infekcija artritogenim mikroorganizmima može biti okidač muskuloskeletne bolesti u predisponirane osobe i stoga je antimikrobno etiološko liječenje detektiranog uzročnika *conditio sine qua non*.

Psorijaza je kožna bolest bez etiološke terapije, a *erythema migrans* izlječiva kožna promjena izazvana spirohetom borelijom burgdorferi nakon uboda krpelja. Obje mogu precipitirati kroničnu muskuloskeletnu bolest.

Sluznica crijeva je sijelo kroničnih upalnih bolesti crijeva (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest), ali isto tako može biti ulaz artritogenih bakterija (salmonelom, jersinija, kampilobakter, klebsijela) povezanih s razvojem SpA.

Mukokutane ulceracije urogenitalnog trakta dio su ekstraskelentnih manifestacija i katkada jedini putokaz prema dijagnozi Reiterove bolesti dok klamidioza urogenitalne sluznice zahtijeva eradikaciju i mora pobuditi sumnju na zglobnu bolest.

Recidivirajući unilateralni prednji uveitis dio je klasifikacijskih kriterija za SpA i može biti prvi znak AS, a klamidijски konjunktivitis potaknuti neki oblik SpA.

Spomenute infekcije su jedinstvena prilika u reumatologiji da se izolira i izliječi vanjski uzročnik dostupan etiološkoj terapiji.

Ankilozantni spondilitis je jedina ekskluzivno muskuloskeletalna bolest iz grupe SpA kod koje afekcija nekog drugog organskog sustava nije dio dijagnostičkih kriterija. Za dijagnozu se još uvijek koriste modificirani Njujorški kriteriji u kojima je radiološka potvrda sakroileitisa nezaobilazni zahtjev dijagnoze (22). Među klasifikacijskim kriterijima svih drugih entiteta potrebni su i neki ekstraskelentni pokazatelji kao vodič prema defi-

nitivnoj dijagnozi. Psorijatični artritis prepoznat je kao posebna bolest pred 50 godina i od tada je za tu bolest objavljeno najviše kriterija (23-27) od kojih niti jedni nisu u potpunosti zadovoljili potrebe kliničara. Zadnji su CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic Arthritis) iz 2006. godine (28).

Za sve ostale entitete iz spektra SpA dijagnoza se postavlja na temelju specifičnih kliničkih i laboratorijskih parametara, a vrlo često je SpA jedini ispravni izbor jer ujedinjuje postojeće i predmijevane varijable.

Zaključno, SpA je skupina upalnih reumatskih bolesti asociranih s antigenom HLA-B27 koje zahvaćaju aksijalni i periferni skelet. Ekstraskelentne manifestacije mogu biti dio kliničke slike reumatske bolesti, ali i infektivne prirode što zahtijeva eradikaciju uzročnika. Novi klasifikacijski kriteriji za SpA objedinjuju važne kliničke i laboratorijske znakove svih bolesti iz spektra SpA, razlikuju kliničke osobitosti afekcije aksijalnog i perifernog skeleta, omogućuju ranu dijagnozu i pravovremeno liječenje.

Literatura

1. Blumberg BS, Bunim JJ, Calkins E. i sur. ARA Nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative). *Arthritis Rheum* 1964;7:93-7.
2. Moll JM, Haslock I, Macrae IF. i sur. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies and Behcet's syndrome. *Medicine* 1974;53:343-64.
3. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A. i sur. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet* 1973;301:904-7.
4. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;57:85-9.
5. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R. i sur. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
6. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R i sur. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
7. www.asas-group.org
8. Calin A, Porta J, Fries JF. i sur. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977;237:2613-4.
9. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M. i sur. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl 3):iii8-iii18.
10. 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.
11. Inanc N, Atagündüz P, Sen F. i sur. The investigation of sacroiliitis with different imaging techniques in spondyloarthropathies. *Rheumatol Int* 2005;25:591-4.
12. François RJ, Braun J, Khan MA. Entheses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:255-64.
13. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* 1998;352:1137-40.
14. Chung HY, Machado P, van der Heijde D. i sur. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;doi:10.1136/ard.2011.152975.
15. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA. i sur. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell* 1990;63:1099-112.
16. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011;377:2127-37.
17. Gratacos J, Collado A, Filella X. i sur. Serum cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β and IFN- γ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994;33:927-31.
18. Braun J, Bollow M, Neure L. i sur. Use of immunohistologic and in situ hybridisation techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38:4999-505.

19. Baeten D, Kruithof E, De Rycke L. i sur. Infiltration of the synovial membrane with macrophage subsets and polymorphonuclear cells reflect global disease activity in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R359-69.
20. Bolow M, Fischer T, Reissauer H. i sur. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis - cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2000;59:135-40.
21. Schett G, Rudwaleit M. Can we stop progression of ankylosing spondylitis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:363-71.
22. 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.
23. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55-78.
24. Bennett RM. Psoriatic arthritis. U: McCarty DJ, ur. *Arthritis and Related Conditions*. Philadelphia: Lea & Febiger. 1979:645.
25. Vasey FB, Espinoza LR. Psoriatic arthritis. U: Calin A, ur.. *Spondyloarthropathies*. Orlando: Grune and Stratton, 1984:151-85.
26. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum* 1999;42:1080-6.
27. Fournie B, Crognier L, Arnaud C. i sur. Proposed classification criteria of psoriatic arthritis. A preliminary study in 260 patients. *Rev Rhum Engl Ed* 1999;66:446-56.
28. Taylor W, Gladman D, Helliwell P. i sur. CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.