Klinička obilježja bolesnika s HLA-B35 pozitivnim spondiloartritisom u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2005. do 2015. godine

Nikolić, Zrinka

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:026245

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Zrinka Nikolić

KLINIČKA OBILJEŽJA BOLESNIKA S HLA-B35 POZITIVNIM SPONDILOARTRITISOM U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI U RAZDOBLJU OD 2005. DO 2015. GODINE

Diplomski rad

Mentor:
Doc. dr. sc. Daniela Marasović Krstulović

Split, srpanj 2016.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Zrinka Nikolić

KLINIČKA OBILJEŽJA BOLESNIKA S HLA-B35 POZITIVNIM SPONDILOARTRITISOM U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI U RAZDOBLJU OD 2005. DO 2015. GODINE

Diplomski rad

Mentor:
Doc. dr. sc. Daniela Marasović Krstulović

Split, srpanj 2016.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Definicija 2

1.2. Epidemiologija 2

1.3. Etiopatogeneza 4

1.4. Klinička slika 6

1.4.1. Ankilozantni spondilitis (AS) 6

1.4.2. Psorijatični artritis (PsA) 8

1.4.3. Reaktivni artritis (ReA) 10

1.4.4. Spondiloartritis povezan s upalnom bolesti crijeva 11

1.4.5. Nediferencirani spondiloartritis 12

1.5. Dijagnostički i klasifikacijski kriteriji spondiloartritisa 12

1.5.1. Modificirani njujorški kriteriji za ankilozantni spondilitis 12

1.5.2. ESSG (*European Spondyloarthropathy Study Group*) kriteriji 13

1.5.3. Amorovi kriteriji 13

1.5.4. ASAS (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*) kriteriji 13

1.6. Izvanzglobne manifestacije 15

1.6.1. Zahvaćenost gastrointestinalnog trakta 15

1.6.2. Zahvaćenost kože, adneksa i sluznica 15

1.6.3. Zahvaćenost oka 16

1.6.4. Entezitis 16

1.6.5. Kardiovaskularne manifestacije 17

1.6.6. Zahvaćenost pluća 18

1.7. Laboratorijska obilježja 18

1.8. Radiološka obilježja 19

1.9. Liječenje 20

1.9.1. Aksijalni spondiloartritis (AxSpA) 20

1.9.2. Periferni spondiloartritis (Periferni SpA) 22

1.10. Spondiloartritisi povezani s leukocitnim antigenima tkivne podudarnosti osim HLA-B27 23

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 25

3. MATERIJAL I METODE 27

3.1. Ustroj i protokol istraživanja 28

3.2. Subjekti istraživanja 28
3.3. Intervencije, mjerenja i druga opažanja 29
3.4. Statistička analiza 29
4. REZULTATI 31
4.1. Spol i dob bolesnika 32
4.2. Klinička slika 32
4.3. Laboratorijski parametri 33
4.4. Primijenjena terapija 34
4.5. Raspodjela ispitivanih varijabli prema spolu 38
5. RASPRAVA 40
6. ZAKLJUČCI 45
7. LITERATURA 47
8. SAŽETAK 61
9. SUMMARY 63
10. ŽIVOTOPIS 65

Iskreno se zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Danieli Marasović Krstulović na ukazanom povjerenju, strpljenju i svesrdnoj pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.

1. UVOD

1.1. Definicija

Spondiloartritisi (SpA) su skupina kroničnih upalnih reumatskih bolesti s negativnim nalazom reumatoidnog faktora u krvi kao zajedničkim obilježjem svih bolesti iz skupine te heterogenom kliničkom slikom, koja može uključivati zahvaćenost sakroilijakalnih zglobova i kralježnice, pojavu asimetričnog perifernog artritisa, daktilitisa, entezitisa te promjene na oku, koži, srcu, plućima i gastrointestinalnom traktu.

One uključuju sljedeće entitete: ankilozantni spondilitis (AS), psorijatični artritis (PsA), reaktivni artritis (ReA), SpA povezan s upalnom bolešću crijeva te nediferencirani SpA.

1.2. Epidemiologija

Epidemiološki podaci o pojavnosti SpA značajno variraju u dostupnoj literaturi ovisno o odabranoj ciljnoj populaciji, dok s druge strane uz sami dizajn istraživanja važan faktor predstavljaju i kriteriji korišteni u postavljanju dijagnoze (1).

Incidencija SpA kreće se od 0,48/100000 (Japan) do 63/100000 (Španjolska), a procjena globalne prevalencije (prije uvođenja ASAS kriterija) iznosi približno 1% s varijacijom od 0,01% (Japan) do 2,5% (Aljaska). Procjena prevalencije ove bolesti u Francuskoj u nedavnom istraživanju u kojem su korišteni ASAS kriteriji iznosi 0,43%. Nadalje, među različitim vrstama SpA najzastupljeniji je AS ili PsA ovisno o studiji, a time i državi koja se uzme u obzir (2-7).

Navedene činjenice, koje ukazuju na različitu učestalost SpA ovisno o etničkoj pripadnosti, jednim se dijelom mogu objasniti prevalencijom HLA-B27 u tim populacijama (1). Naime, poznato je da se ovaj leukocitni antigen tkivne podudarnosti povezuje s razvojem SpA, i to ponajprije AS. HLA-B27 prisutan je u 90% bolesnika s AS, 70% bolesnika s ReA, 60-70% bolesnika s aksijalnim PsA, 25% bolesnika s perifernim PsA te do 70% bolesnika sa SpA povezanim s upalnom bolesti crijeva (8, 9). Također njegova učestalost u svijetu varira pa se tako procjenjuje da 8% bijelaca, 2-9% Kineza, 0,1-0,5% Japanaca te 4% osoba sa sjevera Afrike posjeduje ovaj gen (10). Nadalje, ovisno o regiji svijeta javljaju se i različite podvrste samog HLA-B27 antigena, a time i različita povezanost s razvojem SpA pa tako u bijelaca prevladava HLA-B*2705 i B*2702, na istoku Azije B*2704 i B*2705, a u južnoj Aziji B*2708 (8). Međutim, HLA-B27 nije jedini čimbenik koji utječe na razvoj ove skupine bolesti.

Incidencija AS varira od 0,44/100000 (Island) do 7,3/100000 (SAD, sjever Norveške), dok se njegova prevalencija kreće između 0,007% (Japan) i 1,8% (Laponija) (1). U Europi prevalencija iznosi 0,24%. Nadalje, u Sjevernoj Americi prevalencija je 0,32%, zatim 0,1% u Latinskoj Americi, 0,17% u Aziji i 0,07% u Africi, što bi odgovaralo geografskoj distribuciji HLA-B27 (11). Tradicionalno mišljenje jest da muškarci 3 puta češće obolijevaju od AS nego žene, međutim istraživanje novijeg datuma pokazalo je povećanje udjela dijagnosticiranih žena s ovom bolešću (46%). Također je uočeno da ne postoji značajna dobna razlika između spolova u vrijeme pojavljivanja bolesti, ali je bolest u muškaraca ranije dijagnosticirana (1, 12). Muškarci imaju tendenciju razvoja težeg oblika bolesti i bržu progresiju prema spinalnoj ankilozi premda žene pate od jačih bolova (1, 12, 13). Prevalencija izvanzglobnih manifestacija u ovom obliku SpA iznosi za uveitis 33,2% (prevalencija uveitisa se povećava s trajanjem osnovne bolesti), dok se za psorijazu procjene kreću između 10 i 25%, a za upalnu bolest crijeva od 5 do 10% (1, 14, 15).

Incidencija PsA se također mijenja diljem svijeta, od 0,1/100000 u Japanu do 23,1/100000 u Finskoj, dok prevalencija varira od 0,02% u Kini i Meksiku do 0,42% u Italiji (1). Studije iz Europe, SAD-a i južne Afrike pokazuju da je prevalencija PsA u bolesnika s postavljenom dijagnozom psorijaze između 6 i 42%, za razliku od zemalja Azije gdje je prevalencija nešto niža i kreće se između 1 i 9% (16). Međutim, pouzdanost ovih brojki kao takvih je upitna imajući u vidu podatak o velikom broju neprepoznatih osoba sa PsA, što je potvrdilo i istraživanje u kojem je sudjelovalo 100 bolesnika sa psorijazom i bez tada dijagnosticiranog PsA, a u kojem se naposljetku ispostavilo da je 29 bolesnika ipak bolovalo od ovog artritisa (17).

Epidemiološka istraživanja o SpA povezanom s upalnom bolešću crijeva nisu naročito zastupljena i nude informacije samo o prevalenciji. Procjene prevalencije za ovaj oblik SpA u Italiji iznose 0,09%, a u Švedskoj 0,02% (1). Procjenjuje se da je upalna bolest crijeva u populaciji zastupljena s 0,01-0,5%, i to ponajviše u zapadnoj Europi i SAD-u (18). Bilo kakvi simptomi vezani uz kralježnicu ili druge zglobove, a koji bi odgovarali SpA, primjećeni su u 17-62% bolesnika ovisno o promatranoj studiji. U 5-28% bolesnika zabilježen je periferni artritis, prvenstveno u Chronovoj bolesti (19-25). Svakako zanimljiv podatak jest da prevalencija pozitivnog HLA-B27 antigena nije povećana u osoba s upalnom bolesti crijeva u usporedbi s ostalom populacijom (26).

Podaci iz literature svjedoče o kretanju incidencije ReA između 0,6/100000 (Minnesota i Oregon, SAD) i 28/100000 (jug Švedske) (1), dok prevalencija varira od 0,09 do

1% (27). Među bolesnicima s ReA 0,7-1,8% bolesnika ga razvije nakon infekcije *Campylobacterom*, 0-6,9% nakon infekcije *Shigellom*, 0-21% nakon infekcije *Yersiniom*, a 0-29% nakon *Salmonelle* (28). Jedna studija je dokazala znatno veći rizik razvoja ReA u HLA-B27 pozitivnih bolesnika u odnosu na HLA-B27 negativne (29).

Nema dovoljno podataka u literaturi o prevalenciji i incidenciji nediferenciranog SpA, što ne čudi s obzirom da ne postoje jasno definirani kriteriji za ovu skupinu bolesti (1). Podaci iz 90-ih godina prošlog stoljeća ukazuju da 40% bolesnika sa SpA ima nediferencirani oblik (30-32). Jedna istraživačka skupina iz Brazila pratila je 111 bolesnika s nediferenciranim SpA. Među njima je 24,3% bolesnika razvilo AS, 2,7% PsA, a 22,5% bolesnika je na kraju istraživanja bilo u remisiji (33).

Za aksijalni spondiloartritis (axSpA), koji obuhvaća AS i neradiografski axSpA, epidemiološke studije su utvrdile prevalenciju od 0,32% u Francuskoj (75% od ukupnog broja bolesnika sa SpA) (7), 0,53% u sjevernoj Norveškoj (34) te 0,7% (bolesnici od 18-44 godine) u SAD-u (35). Svakako ohrabrujući podatak jest da je u studiji iz Rotterdama zahvaljujući ovim kriterijima dijagnosticiran značajno veći broj bolesnika u odnosu na modificirane njujorške kriterije (36).

Navedeno istraživanje iz Francuske ukazuje na prevalenciju perifernog SpA od 0,11% prema ASAS kriterijima (25% od ukupnog broja bolesnika sa SpA) (7).

Ženski spol se češće povezuje s perifernom bolešću, dok muškarci češće razvijaju aksijalnu bolest, radiološke abnormalnosti i češće su HLA-B27 pozitivni (37).

1.3. Etiopatogeneza

Etiopatogenetski mehanizmi u ovoj upalnoj reumatskoj bolesti još nisu do kraja objašnjeni. Dosadašnje studije su utvrdile da je uz zasad neidentificirani vanjski čimbenik u nastanku SpA nužna i genetska predispozicija.

Dva glavna procesa u ovoj bolesti su upala i remodeliranje koštanih struktura, koji su zajedno zaduženi za nastanak simptoma ove bolesti (38).

Tipična mjesta zahvaćena upalom u SpA su kost i enteze. Dakle, osteitis i entezitis dovode do boli i ukočenosti kralježnice i zglobova. U kralježnici bolesnika sa SpA moguće je dokazati upalne infiltrate B i T limfocita uz nakupljanje Th17 stanica koje eksprimiraju IL-17 na mjestu upale te makrofaga, od kojih se neki diferenciraju u osteoklaste. Ovo dovodi do gubitka trabekularne kosti u trupovima kralježaka, odnosno do osteoporoze zbog čega je

povećana učestalost frakture u odnosu na zdravu populaciju. Entezitis je patognomoničan za SpA, a do njegova razvoja dovode izrazita sklonost upali s jedne strane te podložnost fibrokartilaginoznog tkiva mehaničkom stresu kao precipitirajućem faktoru upale s druge strane (38).

Uz upalu, sljedeće važno obilježje SpA je stvaranje nove kosti koje uzrokuje smanjenu mobilnost kralježnice i drugih zglobova te pridonosi i ukočenosti. Navedeno stvaranje nove kosti vidi se na kralježnici u obliku sindezmofita u intervertebralnim prostorima, što dovodi do ankiloze kralježnice te na sakroilijakalnim zglobovima. Ovo koštano remodeliranje nastaje vjerojatno jer je odgovor tkiva na mehanički stres i upalu prenaglašen. Bitno je naglasiti da za koštano remodeliranje nije nužno da prethodno postoje erozije kosti (39). Podležeći mehanizam ankiloze uključuje prvenstveno endohondralnu osifikaciju u kojoj hipertrofični hondrociti bivaju zamijenjeni kosti. Na nekim entezama događa se i membranska osifikacija (40).

Utjecaj genetske komponente na SpA vidi se na primjeru HLA-B27 gena. HLA-B je humani gen na kromosomu 6p koji uz HLA-A i HLA-C gene pripada klasi I MHC gena i sadrži informaciju i upute za sintezu istoimenog proteina prisutnog na površini gotovo svih stanica ljudskog organizma. Svaka osoba nosi po dva alela ovog gena, od kojih je jednog naslijedila od majke, a drugog od oca. Zadaća MHC I molekula, pa time i HLA-B antigena jest predočiti peptide intracelularnih patogena citotoksičnim T-limfocitima i time aktivirati odgovor imunološkog sustava. Još nije u potpunosti razjašnjena uloga HLA-B27 leukocitnog antigena tkivne podudarnosti u SpA. Naime, dvije su teorije, od kojih jedna zagovara krivo prepoznavanje vlastitog antigena kao tuđeg kao bitan čimbenik u etiopatogenezi, što ukazuje na autoimuni proces, dok po drugoj teoriji HLA-B27 omogućuje aktivaciju nespecifičnog imunosnog odgovora na određenu bakteriju ili mehanički stres i time ukazuje na autoupalnu podlogu bolesti (41). Činjenica da svega mali postotak HLA-B27 pozitivne populacije dobije AS ipak upozorava da postoje i dodatni geni uključeni u razvoj bolesti, kao i da se okolišni faktori ne smiju zanemariti (38).

U prilog teoriji o bakteriji kao okidaču SpA ide činjenica da narušen integritet kože u psorijazi ili crijeva u upalnoj bolesti crijeva kao važnih barijera olakšava nastanak SpA, i to pogotovo kod određenih subtipova HLA-B27 alela. U ovim situacijama organizam se susreće s povećanim predočavanjem stranih antigena zbog spomenute narušene barijere, a ovo pak može uzrokovati patološku aktivaciju imunološke reakcije u osjetljivih pojedinaca. S druge strane, bakterije roda *Salmonella* i *Yersinia* kao visoko invazivne prodiru i kroz intaktnu

mukoznu barijeru. Nadalje, pretpostavlja se da ranije spomenuti različiti subtipovi alela na različite načine aktiviraju T-limfocite i upalnu kaskadu (38). Za mediteransku populaciju karakterističan je HLA-B*2702. Također, u HLA-B27 pozitivnih bolesnika intracelularni patogeni preživljavaju dulje nego u HLA-B27 negativnih, što otežava organizmu da se riješi bakterija (42).

Uz razvoj SpA se u bijelaca osim HLA-B27 vežu još i HLA-B38, B39 i B14, za koje je poznata povezanost s razvojem PsA, te HLA-B35 i B62 (43).

1.4. Klinička slika

Fenotipska prezentacija SpA je različita te se one tradicionalno dijele na AS, PsA, ReA, SpA povezan s upalnom bolešću crijeva i nediferencirani SpA. Spomenuta podjela temelji se na više čimbenika, uključujući patogenezu (ReA), izvanzglobne manifestacije (psorijaza i upalna bolest crijeva) te ishod bolesti (AS) (44). Unatoč različitim prezentacijama ovih bolesti postoje i mnoge sličnosti među navedenim entitetima. Tako su primjerice entezitis i daktilitis karakteristična obilježja SpA. Entezitis predstavlja upalu na mjestu gdje tetiva, ligament ili kapsula zgloba prianja uz kost. Daktilitis, poznat i kao „kobasičasti prst“, podrazumijeva upalu cijelog prsta i nastaje zbog upale u tendosinovijalnim ovojnicama i zglobu (45, 46). Upalni proces u SpA može zahvatiti aksijalni skelet s posljedičnom upalnom križoboljom, zatim zglobove udova (predilekcijska mjesta su veliki zglobovi donjih udova) te i druge strukture osim zglobova poput oka, kože, crijeva i aortnih zalistaka (44, 47).

1.4.1. Ankilozantni spondilitis (AS)

AS se češće javlja u muškaraca, a prvi simptomi se mogu vidjeti u 20-im i 30-im godinama. Tek se u manjeg broja bolesnika bolest počinje prezentirati nakon 40. godine (48).

Primarno zahvaća aksijalni skelet premda su i periferni zglobovi i izvanzglobne strukture također često zahvaćene. Ove osobe su u velikoj mjeri HLA-B27 pozitivne (48). Osim spomenutog bolest se također može prezentirati slabošću, umorom, blagim gubitkom na tjelesnoj težini, a može se javiti i povišena tjelesna temperatura (49). Klasična klinička slika AS uključuje upalnu križobolju i jutarnju ukočenost, koja može trajati i do nekoliko sati, smanjuje se razgibavanjem, a pogoršava odmorom i neaktivnošću. Bol se u početku javlja u donjem lumbalnom dijelu i glutealnoj regiji naizmjenično s periodima remisije, dok za nekoliko mjeseci postaje perzistentna. Česte su i noćne egzacerbacije zbog kojih se bolesnik budi i ustaje kako bi se razgibao. S vremenom bolest napreduje uzduž kralježnice, i to u

kaudokranijalnom smjeru. Javlja se redukcija lumbalne lordoze ili čak potpuno izravnavanje, a torakalna kifoza postaje naglašenija. Cervikalna kralježnica biva zahvaćena zadnjom s vratnom boli i ukočenošću te glavom u protruziji prema naprijed (48).

U AS stoga karakteristično nalazimo smanjenje mobilnosti kralježnice u pogledu anteriorne fleksije, lateralne fleksije i ekstenzije lumbalne kralježnice te u pogledu ekspanzije prsnog koša. Ova ograničenost pokreta nije u korelaciji sa stupnjem koštane ankiloze, već se javlja zbog spazma mišića uzrokovanog upalom i boli. Schoberov test jedan je od kliničaru korisnih alata u svrhu određivanja anteriorne fleksije lumbalne kralježnice. U ovom se testu na bolesnikovim leđima označi mjesto trnastog nastavka L5 kralješka te mjesto koje se nalazi 10 cm kranijalno u trenutku dok bolesnik stoji uspravljen s petama koje se dodiruju. Kad bolesnik flektira kralježnicu prema naprijed ispruženih koljena, izmjeri se udaljenost navedena dva mjesta. Ukoliko je udaljenost u savinutom položaju manja od 14 cm, to ukazuje na smanjenu mobilnost kralježnice. Nadalje, za procjenu lateralne fleksije izmjeri se udaljenost od poda do bolesnikova srednjeg prsta ruke dok bolesnik stoji uspravno i usporedi se s udaljenošću nakon što bolesnik savine kralježnicu u stranu. Kako bi liječnik procijenio ekspanziju prsnog koša, uspoređuje cirkumferenciju u području 4. interkostalnog prostora u muškaraca, odnosno ispod dojki u žena u maksimalnom inspiriju i ekspiriju dok bolesnik drži ruke iznad glave. Normalna ekspanzija je veća od 5 cm. Udaljenost zatiljka do zida, dok bolesnik stoji u uspravnom položaju leđima okrenut zidu, mjeri se s ciljem procjene zahvaćenosti cervikalne kralježnice. Jedan od pokazatelja progresije bolesti još je i smanjenje visine (48).

Aksijalnom manifestacijom smatraju se još i artritisi kuka i ramena. Zahvaćenost kuka se javlja češće. Manifestacije uključuju bol i ograničenost pokreta, a javljaju se rano u tijeku bolesti. Eventualnu fleksijsku kontrakturu kuka bolesnik kompenzira fleksijom koljena (48).

Periferni artritis se javlja u oko 30% bolesnika, obično kao kasna manifestacija bolesti. Zahvaćeni su donji ekstremiteti, i to prvenstveno asimetrično. U pravilu je istaknutiji u žena (49).

Entezitis je čest u ovoj bolesti i manifestira se obično kao bol u peti. Poput artritisa, bol popušta razgibavanjem, a pogoršava se neaktivnošću (49).

U nekih bolesnika vodeći simptom može biti bolna osjetljivost na dodir. Neka od mjesta na kojima se ona očituje su trnasti nastavci kralježnice, kostosternalni spojevi, veliki trohanter, tibijalni tuberkul i pete (48).

Akutni anteriorni uveitis je najčešća izvanzglobna manifestacija. Prezentira se kao unilateralni uveitis s crvenilom, bolnošću i pojačanim suzenjem oka te fotofobijom (50).

Od kardiovaskularnih manifestacija značajne su aortna regurgitacija i blokovi provođenja, međutim javljaju se u malom postotku bolesnika.

Plućna fibroza može se pojaviti u gornjim režnjevima pluća (48).

Bitno je napomenuti da što je dulje trajanje bolesti, veća je učestalost zahvaćenosti visceralnih organa.

Važna komplikacija AS jest spinalna fraktura. Najčešće pogađa cervikalnu kralježnicu. Fraktura može nastati čak i nakon beznačajne traume, obično je s dislokacijom te stoga može uzrokovati ozljedu kralježničke moždine (48).

1.4.2. Psorijatični artritis (PsA)

Prevalencija PsA u muškaraca i žena otprilike je podjednaka premda razlike u kliničkoj slici među spolovima postoje. Simptomi se tipično pojavljuju u 30-im i 40-im godinama. Češći je slučaj da psorijaza prethodi manifestacijama na zglobovima (60-70%). Rjeđe, ali okvirno sa sličnom učestalošću (15-20%) događa se ili da artritis prethodi psorijazi ili da se artritis i psorijaza jave u razmaku manjem od 1 godine. Većina bolesnika razvije erozivnu bolest, a progresija bolesti s deformitetom je učestala (48).

Klinička slika ove bolesti je raznolika, a obuhvaća promjene aksijalnog skeleta, upalu perifernih zglobova, entezitis, tenosinovitis i daktilitis. Sakroileitis se prezentira unilateralno u početku bolesti, a s vremenom postaje bilateralan. Bol u vratu i ukočenost se također često mogu vidjeti u ovoj bolesti. Čak i ako je aksijalni skelet zahvaćen, mobilnost kralježnice ostaje dugo sačuvana pa je neuobičajeno naići na smanjenje spinalne fleksije ili ekspanzije prsnog koša u prvih 10 godina bolesti. Daktilitis i entezitis karakteristični su za PsA. Daktilitis se javlja u više od 30% slučajeva, a smatra se da većina bolesnika ima entezitis i tenosinovitis. Nadalje, skraćivanje prstiju zbog podležeće osteolize je istaknuto obilježje ovog artritisa, s *pencil-in-cup* lezijama. Nije neobično da se javi koštana i fibrozna ankiloza malih zglobova. Promjene na noktima javljaju se u velikog broja bolesnika, a pustularna psorijaza se povezuje s težim oblikom artritisa (48, 51).

Od 2006. godine postoje CASPAR kriteriji za dijagnosticiranje PsA. Senzitivnost od 91,4% te specifičnost od 98,7 čine ih najboljim kriterijima za ovu svrhu. Da bi bolesnik zadovoljio ove kriterije, treba zadovoljiti ulazni kriterij – periferni artritis, aksijalni artritis ili

entezitis te imati još 3 boda na temelju sljedećeg: psorijaza (2 boda), anamneza psorijaze u prošlosti (1 bod), psorijaza u obitelji (1 bod), zahvaćenost noktiju, negativan nalaz reumatoidnog faktora u krvi (1 bod), trenutni daktilitis ili daktilitis u povijesti bolesti (1 bod), radiološki dokaz osifikacije zglobova šaka i stopala (1 bod) (52).

Moll i Wright su 1973. godine opisali 5 obrazaca bolesti: predominantno distalni interfalangealni artritis, artritis mutilans, simetrični poliartritis, oligoartritis te spondilitis i/ili sakroileitis (53).

Distalni interfalangealni artritis, koji se u literaturi naziva i klasičnim oblikom PsA, može se prezentirati bilo kao simetrični ili asimetrični te može uključivati od svega nekoliko do većeg broja zglobova. Progresivne koštane erozije nisu rijetke. Učestalo je da nokat na prstu na kojem se javio distalni interfalangealni artritis ima psorijatične promjene. Nadalje, ovaj oblik PsA, osim što se javlja kao samostalan oblik bolesti, može se javiti i u kombinaciji s drugim obrascima bolesti. Zanimljivo je da se ova prezentacija PsA naziva klasičnim oblikom iako se pojavljuje u svega 5% slučajeva (53).

Artritis mutilans čini 1-5% slučajeva PsA. Bez obzira na spomenutu činjenicu ovaj oblik je važan jer uzrokuje osteolizu falangi, metakarpalnih i metatarzalnih kostiju (53).

Simetrični poliartritis je karakteriziran upalom metakarpofalangealnih i proksimalnih interfalangealnih zglobova. Za razliku od reumatoidnog artritisa ovaj artritis je blažeg tijeka. Nadalje, bolesnici u ovom slučaju nemaju supkutane nodule, a reumatoidni faktor je negativan (53).

Oligoartritis, kao najčešći oblik PsA s pojavnošću većom od 50%, prezentira se sa zahvaćenošću do 4 zgloba. Valja napomenuti da bilo koji zglob može biti zahvaćen (53).

Spondilitis i/ili sakroileitis može nalikovati kliničkoj slici AS. Međutim, u ovom slučaju bolest je blažeg tijeka, te je manja vjerojatnost da će ovi bolesnici biti HLA-B27 pozitivni. Sakroileitis je asimetričan u početku, dok s progresijom bolesti postaje bilateralan (53, 54).

Moguća su preklapanja među navedenim obrascima bolesti i evolucija jednog oblika bolesti u drugi (55, 56), što ovu klasifikaciju uz specifičnost od svega 61% (57) i neprepoznavanje asimetričnog poliartritisa i izolirane entezopatije kao zasebnog oblika bolesti, čini nedovoljno pouzdanom (58, 59).

Iz ovih razloga danas je uobičajeno da PsA prema kliničkoj slici dijelimo na poliartikularni (41%), oligoartikularni (31%) i aksijalni (28%) (54).

Od izvanzglobnih manifestacija mogu se javiti konjunktivitis (20%), uveitis (5-10%), oralne afte i zahvaćenost gastrointestinalnog trakta, dok su plućna fibroza i aortna insuficijencija rijetke (60). Za razliku od uveitisa u AS ovdje je uveitis obično bilateralan, kroničan i posterioran.

1.4.3. Reaktivni artritis (ReA)

ReA jest akutni nepurulentni artritis potaknut nekom izvanzglobnom infekcijom. U pravilu nastaje u razdoblju od 1 do 4 tjedna bilo nakon genitourinarne ili gastrointestinalne infekcije. Kombinacija negonokoknog uretritisa, konjunktivitisa i artritisa u literaturi se opisuje kao Reiterov sindrom i predstavlja prvi opisani oblik ReA (47, 49).

Bakterije koje su najčešći okidači ovog oblika artritisa su *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* (poglavito *Shigella flexneri* i *Shigella sonnei*), *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Campylobacter jejuni* i *Chlamydia trachomatis* (48). Drugi potencijalni okidači uključuju *Clostridium difficile*, *Campylobacter coli*, *Escherichiu coli*, *Ureaplasmu urealyticum*, *Mycoplasmu genitalium*, *Chlamydiu pneumoniae*. Nadalje, moguć je razvoj ReA nakon intravezikalne instilacije BCG-a u okviru liječenja raka mokraćnog mjehura (48).

Klinička slika je raznolika, od izoliranog artritisa ili entezitisa (obično pete) do teške multisistemske bolesti. Ipak, najčešći je slučaj asimetričnog oligoartritisa donjih udova. Početak artritisa je akutan, s febrilitetom, mogućim gubitkom na tjelesnoj težini i zahvaćanjem novih zglobova u narednih nekoliko dana do 1-2 tjedna. Obično su zahvaćeni koljeno, gležanj, metatarzofalangealni i interfalangealni zglobovi stopala. Zglob je bolan, s izljevom. Karakteristični su i daktilitis, tendinitis i fascitis, a moguća je pojava boli u leđima posljedično akutnom sakroileitisu (obično asimetričnom), artritisu intervertebralnih zglobova ili mišićnom spazmu. Bolest obično traje 3-5 mjeseci, najduže godinu dana. Kronicitet se javlja u 15% slučajeva, obično to nisu slučajevi ReA potaknuti bakterijama *Yersinia* i *Salmonella* roda, a simptomi nisu tako teški kao u akutnom obliku. Moguć je i rekurentni akutni artritis, a smatra se da se on javi u 50% bolesnika. Ukoliko simptomi perzistiraju, moguće je da se bolesnik proglasi radno nesposobnim. Također je moguće da bolest prijeđe u AS. Općenito je HLA-B27 pozitivnost loš prognostički pokazatelj (48, 49, 61).

Urogenitalne lezije javljaju se u sklopu bolesti. Nastaju ili izravno uzrokovano bakterijom okidačem ili posljedično sterilnom reaktivnom procesu. U muškaraca su česti uretritis i prostatitis, a u žena se javljaju cervicitis (s vaginalnim iscjetkom) i salpingitis (48).

Manifestacije na oku variraju od konjunktivitisa, koji se javlja u do 50% slučajeva, i to uglavnom nakon genitourinarne infekcije ili infekcije Shigellom, do agresivnog, akutnog, unilateralnog, anteriornog uveitisa. U situacijama kad se javi ovakav oblik uveitisa moguće je da on ne odgovara na terapiju te da nastupi čak i sljepoća (48, 62, 63).

Proljev je simptom koji je učestao u ReA potaknutih *Shigellom*, *Salmonellom* ili *Yersiniom*, i prethodi simptomima na zglobovima (49).

Nadalje, lezije kože i sluznica, uključujući *keratodermu blennorhagicu* i oralne ulceracije, nisu rijetke. Dlanovi i stopala su najčešća mjesta javljanja *keratoderme blennorhagice*, s eritemom, makulama, papulama, vezikulama, pustulama, nodulima i hiperkeratozom nakon kojih zaostane krasta koja naposljetku cijeli. Oralne ulceracije u pravilu ne daju simptome i prolazne su. Također se javljaju i promjene na noktima (oniholiza, žute diskoloracije i hiperkeratoza). Balanitis i eritematozne lezije glansa penisa u muškaraca nisu rijetke (47, 48).

Ostale izvanzglobne manifestacije su neuobičajene (48).

1.4.4. Spondiloartritis povezan s upalnom bolesti crijeva

Ovaj oblik SpA, premda se više povezuje s Chronovom bolešću nego ulceroznim kolitisom, ima sličan obrazac po kojem su zahvaćeni zglobovi u obje navedene bolesti. Moguće je da se upalna bolest crijeva javi čak i nekoliko godina prije razvoja upalne reumatske bolesti, kao i da se artritis javi prije crijevnih simptoma (47, 48).

Javlja se u pravilu artritis donjih udova po asimetričnom obrascu i migratornog tipa. Simptomi uglavnom nestaju u razdoblju od 6 do 8 tjedana. Moguć je rekurentni oblik i razvoj kronične bolesti, a posljednje se javlja u 10% slučajeva. Zahvaćena je kralježnica u 20% bolesnika, zbog čega je ovaj SpA nekad teško razlikovati od AS. Egzacerbacije spondilitisa se javljaju neovisno o egzacerbacijama upalne bolesti crijeva, kao i egzacerbacije simetričnog poliartritisa, dok su simptomi oligoartritisa u vremenskoj korelaciji s crijevnim tegobama. Erozije i deformiteti nisu uobičajeni u ovih bolesnika. Daktilitis i entezopatija se povremeno javljaju (47-49).

Najčešće izvanzglobne manifestacije su bilateralni uveitis nalik na onaj u psorijatičnom artritisu, *erythema nodosum* i *pyoderma gangrenosum* (64).

1.4.5. Nediferencirani spondiloartritis

Neki bolesnici, pogotovo oni u mlađoj odrasloj dobi imaju neka obilježja SpA poput upalne križobolje, unilateralne ili alterirajuće boli u stražnjici, entezitisa i daktilitisa, međutim oni su slabije izraženi u usporedbi sa simptomima kod gore spomenutih entiteta. Iz tog razloga ovi bolesnici ne ispunjavaju kriterije za druge, gore navedene SpA. Do sada se ovaj oblik nazivao nediferenciranim SpA. U malog broja bolesnika s vremenom ovaj SpA poprimi značajke nekog drugog SpA, primjerice simptomi s vremenom ispune kriterije za AS ili se pojave upalna bolest crijeva ili psorijaza. Velik broj bolesnika koji se prezentira upalnom križoboljom danas se smatra axSpA po ASAS klasifikaciji. Analogno tome, koristi se i klasifikacija za periferni SpA za bolesnike s dominantno perifernim artritisom (47-49).

1.5. Dijagnostički i klasifikacijski kriteriji spondiloartritisa

Dijagnostički kriteriji predstavljaju skup znakova, simptoma i testova u rutinskoj kliničkoj praksi s ciljem točnog identificiranja što većeg broja bolesnika s određenom bolešću u ukupnoj populaciji i po mogućnosti u ranim stadijima bolesti. S obzirom da su dijagnostički kriteriji široki i moraju obuhvatiti poprilično heterogena obilježja bolesti, njihova specifičnost je smanjena.

Klasifikacijski kriteriji se prvenstveno koriste za stvaranje dobro definiranih i homogenih skupina bolesnika u svrhu kliničkih istraživanja. Cilj nije obuhvatiti što je moguće više bolesnika, već samo one s ključnim zajedničkim obilježjima određene bolesti kako bi se rezultati među studijama mogli uspoređivati. Osjetljivost klasifikacijskih kriterija je smanjena te se stoga oni ne bi trebali koristiti u postavljanju dijagnoze (65).

1.5.1. Modificirani njujorški kriteriji za ankilozantni spondilitis

Da bi zadovoljio ove kriterije, bolesnik treba imati barem jedan klinički pokazatelj (upalna križobolja, ograničena mobilnost kralježnice, ograničena ekspanzija prsnog koša) te zadovoljiti radiološki uvjet (bilateralni sakroileitis drugog stupnja ili unilateralni sakroileitis trećeg stupnja) (66).

Ova klasifikacija je limitirana na aksijalne pokazatelje bolesti. Nadalje, bolesnici bez abnormalnosti na zdjeličnom rendgenogramu (RTG) ne mogu zadovoljiti kriterije te se stoga ova klasifikacija može primjenjivati samo u uznapredovaloj bolesti.

1.5.2. ESSG (*European Spondyloarthropathy Study Group*) kriteriji

Ulazni kriterij jest ili upalna bol u leđima ili periferni sinovitis. Uz jedno od navedenog bolesnik treba imati još barem jedan od sljedećih pokazatelja: alterirajuća bol u stražnjici, entezitis, psorijaza, upalna bolest crijeva, proljev ili uretritis/cervicitis unutar jednog mjeseca od nastupa artritisa, pozitivna obiteljska anamneza SpA ili radiološki dokazan SpA (67).

1.5.3. Amorovi kriteriji

Amorovi kriteriji obuhvaćaju 12 pokazatelja, od kojih se svaki boduje jednim do tri moguća boda. Ukupno šest bodova je potrebno da bi ovi kriteriji bili ispunjeni. Spomenuti pokazatelji su: bol u stražnjici (1 bod), bol tijekom noći ili jutarnja ukočenost (1 bod), asimetrični oligoartritis (2 boda), daktilitis (2 boda), entezitis (2 boda), dobar odgovor na NSAR (2 boda), psorijaza i/ili upalna bolest crijeva i/ili balanitis (2 boda), uveitis (2 boda), proljev ili uretritis/cervicitis unutar jednog mjeseca od nastupa artritisa (1 bod), pozitivna obiteljska anamneza SpA i/ili pozitivan HLA-B27 (2 boda), radiološki dokazan SpA (3 boda). Niti jedan od spomenutih kriterija nije nužan da bi kriteriji bili ispunjeni (68).

I Amorovi i ESSG kriteriji su se pokazali lošima kad su primijenjeni u ranim i blagim oblicima bolesti, što govori o njihovoj limitiranoj vrijednosti kao dijagnostičkog alata (69). Niti jedni ne daju informacije o aksijalnim ili perifernim obilježjima bolesti.

1.5.4. ASAS (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*) kriteriji

Bolesnici sa SpA mogu se klasificirati na one s dominantno zahvaćenom kralježnicom i/ili sakroilijakalnim zglobovima (axSpA) te na one kod kojih dominiraju periferni artritis, entezitis i/ili daktilitis (periferni SpA) (70).

ASAS klasifikacijski kriteriji za axSpA iz 2009. godine zahtijevaju da bolesnik ima kroničnu bol u leđima (u trajanju duljem od tri mjeseca) s početkom u dobi mlađoj od 45 godina te kliničke manifestacije ili radiografske promjene. Za ispuniti kriterij s kliničkim manifestacijama bolesnik treba biti HLA-B27 pozitivan i imati barem dva druga obilježja povezana sa SpA. S druge strane, kako bi ispunio kriterij s radiografskim promjenama,

bolesnik treba imati sakroileitis vidljiv na RTG-u ili aktivnu upalu dokazanu MR-om sakroilijakalnih zglobova te jedno obilježje povezano sa SpA. Ta obilježja povezana sa SpA podrazumijevaju: artritis, daktilitis, entezitis, dobar odgovor na NSAR, psorijazu, upalnu bolest crijeva, uveitis, pozitivnu obiteljsku anamnezu, pozitivan HLA-B27, povišen CRP ili upalnu križobolju (71).

Bolesnici koji ispunjavaju kriterij s kliničkim manifestacijama su češće žene, stariji su i imaju niže vrijednosti CRP-a u krvi. Međutim, ne razlikuju se bitno u kliničkim obilježjima (npr. zahvaćenost perifernog skeleta ili izvanzglobni simptomi), aktivnosti bolesti ni kvaliteti života u odnosu na bolesnike koji ispunjavaju kriterij s radiografskim promjenama (72, 73).

Prednost ASAS kriterija za axSpA jest u tome što, osim obuhvaćanja bolesnika s radiološki dokazanim sakroileitisom (klasificiraju se kao ankilozantni spondilitis – radiografski axSpA), obuhvaćaju i bolesnike koji (još) nisu razvili sakroileitis koji se može rendgenski dokazati (neradiografski axSpA) (71).

Radiografski axSpA češće zahvaća muškarce, takvi bolesnici imaju viši CRP u serumu i lošiju fizičku funkciju. Bolesnici s neradiografskim axSpA imaju balansiraniju spolnu distribuciju u odnosu na radiografski axSpA, ali su aktivnost bolesti, bol i kvaliteta života usporedive s bolesnicima s radiološki dokazanim axSpA (74). TNF inhibitori su podjednako djelotvorni u obje skupine (75).

ASAS klasifikacijski kriteriji za periferni SpA iz 2011. godine zahtijevaju da bolesnik ima artritis, daktilitis ili entezitis u kombinaciji s barem jednim od obilježja povezanih sa SpA (psorijaza, upalna bolest crijeva, uveitis, prethodna infekcija genitourinarnog ili gastrointestinalnog trakta, pozitivan HLA-B27, sakroileitis) ili u kombinaciji s dva sljedeća obilježja: artritis, daktilitis, entezitis, upalna križobolja ili pozitivna obiteljska anamneza (76). Pri razmatranju ASAS kriterija za periferni SpA važno je naglasiti da su bol u leđima i sakroileitis uključeni u razmatranje ukoliko nisu najistaknutiji simptomi. U suprotnom treba primijeniti kriterije za axSpA.

Periferni SpA se češće javlja u žena, dok je muški spol povezan s aksijalnom bolešću, radiološkim abnormalnostima i pozitivnim HLA-B27 (37).

1.6. Izvanzglobne manifestacije

1.6.1. Zahvaćenost gastrointestinalnog trakta

5 do 10% bolesnika sa SpA ima dijagnozu upalne bolesti crijeva, uključujući Chronovu bolest i ulcerozni kolitis. Nadalje, u 30-40% bolesnika sa SpA kolonoskopijom je dokazan ileitis ili kolitis iako su bili asimptomatski, a u čak 60% bolesnika je moguće histološkim pretragama dokazati mikroskopsku upalu.

Poznato je i da bolesnici s upalnom bolešću crijeva često imaju periferni artritis ili sakroileitis pa je tako u jednoj studiji pokazano da je 30% takvih bolesnika imalo upalnu križobolju, a 18% asimptomatski sakroileitis (20).

Još jedan dokaz da bolesnici s upalnom bolešću crijeva i SpA imaju određena preklapanja su serološki markeri. 55% bolesnika s AS bez tegoba probavnog sustava su bili pozitivni na pANCA protutijela (77).

U bolesnika s upalnom bolešću crijeva artritis se prezentira kao oligoartikularni sa zahvaćanjem velikih zglobova, akutnog je tijeka i prati razvoj intestinalne krize ili kao poliartikularni, kroničnog tijeka koji se ne javlja istovremeno s intestinalnim simptomima (78).

Unatoč očitim preklapanjima u bolesnika sa SpA i upalnom bolešću crijeva treba uzeti u obzir da samo 6% bolesnika sa subkliničkim zahvaćenjem gastrointestinalnog trakta će razviti upalnu bolest crijeva te bi se kolonoskopija trebala napraviti samo u bolesnika s proljevom, boli u trbuhu ili krvi u stolici (79, 80). Također treba isključiti druge moguće uzroke spomenutih simptoma.

1.6.2. Zahvaćenost kože, adneksa i sluznica

U okviru SpA moguća je pojava sljedećih entiteta: psorijaze, oralnih ulceracija, *erythema nodosum*, *pyoderma gangrenosum*, *keratoderma blennorrhagica*.

Oralne ulceracije, *erythema nodosum* i *pyoderma gangrenosum* češće se javljaju u onih bolesnika koji imaju upalnu bolest crijeva (81).

Keratoderma blennorrhagica predstavlja kožne lezije žutosmeđe boje koje se javljaju u ReA, započinju kao makule i papule te prelaze u vezikopustularne keratotične lezije. Javljaju se nakon drugih manifestacija bolesti i mogu nalikovati psorijazi (82).

Psorijatične lezije u većine bolesnika odgovaraju psorijazi vulgaris, dok se pustulozni oblik javlja rjeđe. Lezije su najčešće u području laktova, koljena, vlasišta, lumbosakralnog područja te u glutealnom i genitalnom području iako valja imati na umu da se lezije mogu javiti i na drugim dijelovima tijela. Od psorijatičnih promjena noktiju brazdanje i oniholiza su jedini značajno povezani sa PsA (83). Psorijatične morfe se u otprilike ¾ bolesnika javljaju prije zahvaćanja zglobova. Ta činjenica je bitna jer može olakšati dijagnostiku. Bolesnici sa psorijazom češće imaju periferni artritis, dok samo 5% bolesnika ima zahvaćene sakroilijakalne zglobove (84).

1.6.3. Zahvaćenost oka

Uveitis se kao izvanzglobna manifestacija SpA javlja u 44% više slučajeva nego psorijaza, skoro je 4 puta češći od upalne bolesti crijeva te se također javlja bitno više nego zahvaćenost srca, pluća ili genitourinarnog trakta (85).

Njegova prevalencija u bolesnika sa SpA iznosi 32,7% (14). Dakle, uveitis je jedan od istaknutih manifestacija SpA te se ponekad može javiti čak i kao prvi simptom bolesti (86). U bolesnika sa SpA uveitis se obično javlja akutno, anterioran je i unilateralan (85), međutim, kao što je već spomenuto, u PsA i SpA povezanom s upalnom bolesti crijeva klinička slika je nešto drukčija te je uveitis ovdje bilateralan, kroničan i posterioran.

Anteriorni uveitis uključuje sljedeće entitete: iritis (upala šarenice, upalne stanice nalaze se u prednjoj komori oka), iridociklitis (nakon upale šarenice koja je primarna nastaje sekundarna upala cilijarnog tijela, a upalne stanice se nalaze u prednjoj komori oka i prednjem dijelu staklastog tijela) te ciklitis (upala cilijarnog tijela) (50). Simptomi su crvenilo oka, bol, pojačano suzenje oka, fotofobija i zamagljenje vida (50).

Valja napomenuti da se učestalost razlikuje među različitim tipovima SpA pa je tako nađeno da je viša u AS (14), također je bila viša u bolesnika koji su HLA-B27 pozitivni (14, 87-89) te u onih s duljim trajanjem bolesti (14, 90, 91). Također se povezuje s većom aktivnošću bolesti (92-94) i sa smanjenom mobilnošću kralježnice (95).

1.6.4. Entezitis

Entezitis je upala enteze, mjesta insercije tetive ili ligamenta na kost (45).

Prema novom konceptu, enteza je kompleksna mehanička struktura koja osim tetive i priležeće kosti obuhvaća i fibrokartilaginozne strukture, burzu, sinovijalnu membranu i masni jastučić (96, 97). Navedeni novi koncept objašnjava zbog čega se u bolesnika simptomi mogu

javiti ne samo na mjestu insercije, već i u širem području (98). Entezitis se najčešće manifestira kao bol i ukočenost, bez izrazitog otoka iako se posljednji može javiti na donjim udovima na mjestima velikih insercija (98). U SpA su često uključeni plantarni i petni entezitis pa se smatra da u nastanku ulogu imaju i mehanički faktori (99). Naime, navedena mjesta su podložna velikom mehaničkom stresu, što dovodi do habanja i trošenja struktura te posljedično može dovesti do inicijacije bolesti (98).

Važno je da kod entezitisa često ne dolazi do povišenja CRP-a i SE jer su enteze relativno avaskularne strukture. Zbog toga se ovo stanje često ne prepozna te ovakvi bolesnici ne budu na vrijeme upućeni reumatologu. Kod sumnje na aksijalni entezitis metoda izbora za dijagnosticiranje jest MR, a kod perifernog UZV ukoliko je enteza dostupna UZV sondi. Kod kuka i koljena MR je metoda izbora (98).

1.6.5. Kardiovaskularne manifestacije

Kardiovaskularne manifestacije SpA predstavljaju važan klinički problem (100). Klinički značajni kardiovaskularni simptomi javljaju se u 10% bolesnika s AS, i to obično u bolesnika kod kojih bolest dugo traje (100).

Bakland i sur. su također pronašli da bolesnici s AS imaju 60% veći mortalitet u odnosu na populaciju općenito te da je 40% uzroka smrti cirkulatorne prirode (101). Zamijećene ehokardiografske abnormalnosti na srcu uključuju: dijastoličku disfunkciju, ascendentni aortitis, aortnu i mitralnu insuficijenciju te prolaps mitralne valvule. Aortna insuficijencija se može javiti čak i prije simptoma na zglobovima. Nadalje, zbog lokalne upale i posljedičnog postinflamatornog ožiljkavanja miokarda javljaju se nepravilnosti srčanog provođenja poput atrioventrikularnog bloka ili bloka grane. Atrioventrikularni blok prvog stupnja javlja se najčešće. Također je važno spomenuti da je incidencija ovih blokova veća u HLA-B27 pozitivnih bolesnika (100, 102-105).

Rizik smrti je u PsA 1,3 puta veći nego u populaciji općnito. U ovih bolesnika ehokardiografske promjene koje se zamjećuju su fibrinozni perikarditis, miokarditis i valvularna bolest, dok dijastolička disfunkcija ovisi o duljini trajanja psorijaze i prisutnosti promjena na zglobovima (100). Premda se PsA povezuje s povećanom prevalencijom kardiovaskularnih manifestacija, ostaje nejasno jesu li one izravno povezane sa samim PsA (103).

1.6.6. Zahvaćenost pluća

Nespecifična subklinička zahvaćenost pluća je česta u AS. Jedna studija je pokazala da se 52% bolesnika s AS prezentiralo s restriktivnim obrascem na testovima plućne funkcije. Nadalje, CT prsišta visoke rezolucije je pokazao nespecifične linearne parenhimalne opacitete, limfadenopatiju, emfizem i bronhiektazije. Spomenuti nespecifični linearni parenhimalni opaciteti bili su povezani s pušenjem i zahvaćenošću kralježnice bolešću, dok HLA-B27 nije bio povezan s navedenim abnormalnostima (106). Druga studija spominje nalaz apikalne plućne fibroze koja je, međutim, bila rijetka (107).

1.7. Laboratorijska obilježja

HLA-B27 antigen istaknuti je laboratorijski parametar u SpA i trenutno najbolji genetički biomarker za postavljanje dijagnoze ove bolesti (108). Navedenome svjedoči i činjenica da je uvršten u ASAS kriterije i za axSpA i za periferni SpA. Ovaj parametar dobre je osjetljivosti, međutim specifičnost mu je niska (109).

HLA-B27 jedan je od središnjih laboratorijskih parametara u dijagnosticiranju axSpA. 73-75% bolesnika s neradiografskim axSpA su HLA-B27 pozitivni, za razliku od 80-90% bolesnika s AS (110, 111). Moguće je pronaći sva obilježja SpA i u HLA-B27 pozitivnih i u HLA-B27 negativnih bolesnika (44). Ipak, neke od različitosti koje se mogu pronaći su mlađa dob u vrijeme pojavljivanja prvih simptoma bolesti, anteriorni uveitis i manja vjerojatnost psorijaze u HLA-B27 pozitivnih bolesnika (88, 112-114). Također se HLA-B27 pokazao kao dobar pokazatelj radiološke progresije u bolesnika s AS (115). Naprotiv, kod neradiografskog axSpA nema jasne povezanosti s radiološkom progresijom bolesti (110).

HLA-B27 pozitivni bolesnici sa PsA češće pate od aksijalne bolesti (116), za ove osobe očekuje se lošija prognoza i progresija bolesti (117), ali se u njih kasnije javlja psorijaza, i to uglavnom nakon 40. godine (118). U bolesnika sa psorijazom ovaj parametar ukazuje na sklonost razvoju PsA (119).

Kod ReA teži, kao i kronični oblici bolesti javljaju se u HLA-B27 pozitivnih bolesnika. Za njih bolest također završava s lošijim ishodom. Poznato je također da ovaj leukocitni antigen tkivne podudarnosti produljuje preživljenje *Yersinie enterocolitice* i *Salmonelle enteritidis* unutar stanice (48).

C-reaktivni protein (CRP) je često korišteni parametar koji odražava sistemsku upalu te se zasad pokazao kao najbolji marker aktivnosti axSpA, predviđanja njegove strukturne

progresije i odgovora na terapiju (108). Ipak, povišeni CRP ili SE moguće je pronaći tek u 40-50% bolesnika s AS. Dakle, čak i ako su vrijednosti ovih parametara unutar referentnih intervala, mogućnost bolesti ne može se isključiti (112, 120). Nadalje, i CRP i SE viši su u AS nego u neradiografskom axSpA (121). Također, koncentracija CRP-a je generalno viša u osoba s promjenama na RTG-u, za razliku od umjerene povezanosti s promjenama na MR-u (108). Sedimentacija eritrocita (SE) je nespecifični upalni parametar. Smatra se da je CRP bolji marker aktivnosti axSpA nego SE. Međutim, ipak postoje istraživanja u literaturi koja nisu usuglašena s ovom tvrdnjom (108). Povišena SE ukazuje na vjerojatnu radiografsku spinalnu progresiju (122).

CRP i SE mogu biti povišeni i u PsA (48) (CRP je povišen u 50% bolesnika, i to pretežito u starijih bolesnika (123, 124)), međutim studije nisu usuglašene je li CRP dobar marker aktivnosti bolesti, kao ni koji od ovih parametara bi bio bolji po ovom pitanju (119). S druge strane, CRP se pokazao kao dobar predviđajući čimbenik radiografske progresije (125), a također i kao dobar čimbenik distinkcije između PsA i psorijaze u kojoj je CRP povišen tek u slučaju teške bolesti (126-128).

Kod ReA CRP i SE su iznad gornjih granica referentnih intervala u vrijeme akutne faze bolesti (48).

Kod SpA povezanog s upalnom bolesti crijeva laboratorijski nalazi odražavaju simptome i manifestacije same upalne bolesti crijeva (48).

1.8. Radiološka obilježja

Radiološki nalaz u AS mijenja se s tijekom bolesti. Već je spomenuto kako je u ovoj bolesti tipično simetrično zahvaćanje sakroilijakalnih zglobova. Za početnu fazu karakteristično je zamagljivanje margina subhondralne kosti, a također se javljaju erozije i skleroza. Kako erozije progrediraju, nastaje lažno proširena zglobna pukotina. Napredovanjem bolesti kasnije se javlja fibrozna ankiloza, nakon koje slijedi koštana ankiloza, što konačno dovodi do obliteracije zglobne pukotine, odnosno zglobna pukotina prestaje biti vidljiva na RTG-u. Ukoliko sakroileitis nije vidljiv na RTG-u, potrebno je napraviti MR sakroilijakalnih zglobova s obzirom da su ponekad potrebne godine dok promjene sakroilijakalnih zglobova postanu vidljive na RTG-u. Dakle, MR može rano otkriti intraartikularnu upalu, promjene hrskavice i edem kosti u sakroileitisu. Nadalje, u lumbalnom dijelu kralježnice upala, odnosno osteitis prednjeg dijela tijela kralježaka i posljedične erozije dovode do gubitka prednjeg konkavnog dijela kralješka te nastaje kvadratičasti kralježak. S

druge strane, na trupovima kralježaka javlja se reaktivna skleroza kao posljedica upale površine anulusa fibrosusa, koja se na RTG-u vidi kao svjetleći ugao. Javlja se i progresivna osifikacija apofizealnih zglobova i interspinoznih ligamenata te nastaju marginalni sindezmofiti koji tvore koštane mostove koji onda povezuju trupove kralježaka sprijeda i lateralno. Ovo dovodi do gubitka lumbalne lordoze i do nastanka, za AS karakterističnog, bambusova štapa (48, 129).

U PsA tipične promjene su tzv. p*encil in cup* promjene na distalnim interfalangealnim zglobovima, predilekcijskim mjestima za ovu bolest. One nastaju kao posljedica periartikularne erozije i resorpcije kosti s jedne i depozita kosti s druge strane, zbog čega je na RTG-u proksimalna falanga koja čini zglob sužena u odnosu na distalnu falangu, što daje karakteristični izgled. Također se javlja ankiloza malih zglobova, zatim osteoliza falangi i metakarpalnih kostiju te periostitis i posljedična proliferacija nove kosti u području enteze. Kod zahvaćanja aksijalnog skeleta u ovom artritisu javlja se spondilitis s asimetričnom paravertebralnom osifikacijom kralježnice te asimetrični sakroileitis (48, 129).

U okviru ReA u akutnom stadiju moguće je pronaći paraartikularnu osteopeniju. Ukoliko se javi recidiv ove bolesti, asimetrični sakroileitis, entezitis pete te periostitis na falangama stopala su promjene koje se mogu pojaviti. U kroničnom ReA javlja se erozivni artritis najčešće metatarzofalangealnih zglobova uz luksacije ili subluksacije, periostalna reakcija uz zahvaćeni zglob, zatim zahvaćanje sakroilijakalnih zglobova uz ankilozu koje je obično asimetrično te sindezmofiti u segmentalnom rasporedu (129).

Kod SpA povezanog s upalnom bolesti crijeva radiološki nalaz nije specifičan. Erozije perifernih zglobova se rijetko mogu javiti, a ako se pojave, onda se obično radi o metatarzofalangealnim zglobovima (48).

1.9. Liječenje

U liječenju SpA važna je podjela na aksijalni i periferni oblik ove bolesti. Ciljevi liječenja u obje skupine bolesnika jesu remisija kao primarni i niska aktivnost bolesti kao sekundarni cilj (130).

1.9.1. Aksijalni spondiloartritis (AxSpA)

Prva linija izbora u liječenju bolesnika s axSpA jesu nesteroidni antireumatici (NSAR). Najbolji odgovor na ovu terapiju postiže se ako se primijene rano u tijeku bolesti, međutim upitno je mogu li NSAR zaustaviti radiološku progresiju bolesti. Ukoliko je ova

skupina lijekova kontraindicirana iz određenog razloga ili se oni pokažu neučinkovitima ili se jave nuspojave koje bolesnik ne može tolerirati, prelazi se na sljedeću skupinu lijekova - TNF-inhibitore. Kao i za NSAR, i za TNF-inhibitore je nejasno preveniraju li strukturnu progresiju u axSpA. Prema ASAS/EULAR preporukama lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. ***D**isease-**m**odifying **a**nti**r**heumatic **d**rugs* ili skraćeno **DMARD**) se ne bi trebali koristiti ako bolesnik s axSpA nema nikakvih perifernih manifestacija premda postoje stavovi da bi se trebalo pokušati s DMARD ako su TNF-inhibitori u bolesnika kontraindicirani ili ih bolesnik odbija (131).

U simptomatskom liječenju bolesnika s aktivnim sakroileitisom intraartikularna aplikacija kortikosteroida pod kontrolom CT-a pokazala se brzom i učinkovitom, međutim pruža samo privremeno olakšanje tegoba (132).

U axSpA preporučeni NSAR uključuju diklofenak, ibuprofen, naproksen, celekoksib i eterikoksib stoga jer umanjuju upalnu križobolju i ukočenost (133, 134). Većina studija rađena je s bolesnicima s AS, međutim ovaj učinak je također dokazan i u ranom neradiografskom axSpA (kriterij je bio trajanje bolesti kraće od 3 godine) u studiji iz 2014. godine s naproksenom (135). Nadalje, u istoj studiji dokazano je i da bolesnici s kraćim trajanjem bolesti odgovaraju bolje na terapiju NSAR, što je već spomenuto na početku odlomka. Kontinuirana uporaba NSAR u bolesnika s axSpA koji su postigli remisiju ne sprječava relaps bolesti. Imajući u vidu podatak da NSAR imaju istaknuto mjesto u terapiji bolesnika s axSpA, svakako faktor koji je bitno razmotriti jesu moguće nuspojave. Dakle, kod upotrebe NSAR rizik kardiovaskularnih i gastrointestinalnih nuspojava je umjereno povećan, međutim ovo ne vrijedi u potpunosti za bolesnike mlađe životne dobi i one koji u anamnezi nemaju rizičnih faktora za kardiovaskularne i gastrointestinalne bolesti (136). Naproksen se ne povezuje s povećanjem kardiovaskularnog rizika (137), dok se eterikoksib i oksaprozin smatraju lijekovima s nižim rizikom za razvoj nuspojava u usporedbi s ostalim lijekovima iz skupine (također su se pokazali i učinkovitijima) (138). Pomalo paradoksalno s obzirom na mehanizam njihovog djelovanja, NSAR ponekad mogu dovesti i do smanjenja kardiovaskularnog rizika s obzirom na smanjenje aktivnosti osnovne bolesti, ali i veću pokretljivost prethodno slabo pokretnih bolesnika (131).

Uporaba sistemskih glukokortikoida ne smatra se učinkovitom u terapiji axSpA te stoga po trenutnim smjernicama nisu indicirani (134).

Svi dostupni TNF-inhibitori (infliksimab, adalimumab, etanercept, golimumab i certolizumab pegol) jednako su učinkoviti u smanjivanju simptoma axSpA, snižavanju razine CRP-a i smanjenju upale na MR-u kralježnice i sakroilijakalnih zglobova. Također je i odgovor na terapiju otprilike podjednak u bolesnika s neradiografskim axSpA uz iznimku etanercepta koji se pokazao učinkovitijim u osoba s AS (131).

Secukinumab, monoklonsko protutijelo koje se veže za IL-17, pokazao se približno jednako uspješnim u terapiji AS kao i TNF-inhibitori (131).

Ustekinumab je monoklonsko protutijelo koje se veže za IL-12 i IL-23 i koje se također pokazalo učinkovitim u liječenju AS, međutim trenutno se provode dodatne studije koje bi ovo potvrdile (131).

1.9.2. Periferni spondiloartritis (Periferni SpA)

U literaturi ne postoji dovoljno istraživanja koja su se bavila liječenjem perifernog SpA. Mogući razlog je već spomenuta niža prevalencija ovog oblika bolesti u usporedbi s aksijalnim oblikom, dok uz to blaži tijek i manja učestalost razvoja kroniciteta ovu bolest vjerojatno ne čini jednakim istraživačkim izazovom kao što je to slučaj s axSpA. Opsežnija istraživanja perifernog artritisa ipak su provedena u okviru studija o PsA, međutim većina studija je bila usmjerena na poliartritis šaka koji nije tipičan obrazac perifernog SpA (131).

Postojeća istraživanja ukazuju da su prva linija izbora za ovaj SpA NSAR. Ukoliko se oni ne pokažu dovoljnima ili uspješnima u suzbijanju simptoma, slijede DMARD poput metotreksata, sulfasalazina, leflunomida i antimalarika nakon kojih bi, studije ukazuju, trebalo razmišljati o TNF-inhibitorima ili drugim biološkim lijekovima. Međutim, TNF-inhibitori se za sada tek sporadično primjenjuju u ovoj indikaciji. Nadalje, kod perifernog SpA daju se i lokalne injekcije glukokortikoida za artritis, entezitis i daktilitis (132) te sistemski glukokortikoidi kod jakog razbuktavanja perifernog artritisa (131).

DMARD se primjenjuju ovisno o cjelokupnoj kliničkoj slici bolesnika. Primjerice, metotreksat se daje bolesnicima koji uz periferni SpA pate i od psorijaze koja zahvaća kožu. Uz spomenuti metotreksat kod uveitisa i upalne bolesti crijeva primjenjuje se još i sulfasalazin (139-141). S druge strane DMARD se nisu pokazali učinkovitima u terapiji entezitisa i daktilitisa. Prema tome, ukoliko ovim bolesnicima NSAR ne pomognu, TNF-inhibitori svakako su opcija o kojoj u budućnosti treba razmišljati (131).

Na kraju treba naglasiti da obje skupine bolesnika, dakle i one s aksijalnim i one s perifernim manifestacijama, uvelike mogu profitirati od fizikalne terapije i po pitanju funkcionalnog statusa i po pitanju aktivnosti bolesti te da se taj učinak nastavlja mjesecima kasnije (142-144).

Drugi važan element u SpA jest kombinacija analgetika za kontrolu boli i fizikalna terapija kao prva linija liječenja u bolesnika s kontraindikacijom za NSAR (145).

Treće, ključna je edukacija bolesnika s ovom bolešću te provođenje vježbi kod kuće za ostvarivanje boljeg konačnog ishoda (146).

1.10. Spondiloartritisi povezani s leukocitnim antigenima tkivne podudarnosti osim HLA-B27

Jedno istraživanje iz 1983. godine u Njemačkoj utvrdilo je povećanu prevalenciju HLA-Bw35 CREG antigena (HLA-B18, Bw35, Bw51) u HLA-B27 negativnih bolesnika, međutim uzorak bolesnika nije bio dovoljno velik da bi se podatci uzeli u obzir sa sigurnošću (147).

2004. godine provedena je studija u Tajvanu među HLA-B27 negativnim bolesnicima s AS s ciljem utvrđivanja drugih leukocitnih antigena tkivne podudarnosti koji bi povećali rizik od ove bolesti. Rezultati su utvrdili povezanost HLA-B60 i HLA-B61 s AS. U ukupnom uzorku bolesnika 6,47% bolesnika bilo je HLA-B35 pozitivno (148).

U Indiji među HLA-B27 negativnim bolesnicima većina je bila u dobi između 16 i 30 godina, a zabilježeni omjer između muškaraca i žena iznosio je 4:1. 47% bolesnika su imali nediferencirani SpA, 33% ReA, 14% AS, a 4% juvenilni SpA. U četvrtine bolesnika bili su zahvaćeni sakroilijakalni zglobovi, a četvrtina se susrela sa smanjenom mogućnošću ekspanzije prsnog koša. Fleksija kralježnice je bila smanjena u pola bolesnika. U ovoj skupini bolesnika najzastupljeniji je bio poliartikularni obrazac zahvaćenosti zglobova (40%), zatim oligoartikularni (35%) i naposljetku monoartikularni u 25% bolesnika. Entezitis se pojavio u većine bolesnika (84%). Uveitis, uretritis i psorijaza bili su prisutni u malog broja bolesnika (5%, 4%, 2%). Među ovim bolesnicima kao statistički značajan antigen pokazao se HLA-B7 (54% bolesnika). HLA-B35 je bio pozitivan u 33% bolesnika (149).

U Meksiku su se značajnima osim HLA-B27 pokazali još i HLA-B15 te HLA-DR1. Prevalencija HLA-B15 bila je povećana kod svih oblika HLA-B27 negativnog SpA u ovom istraživanju, dok je HLA-DR1 bio zastupljeniji u nediferenciranom SpA. Nije pronađena

povezanost HLA-B15 s upalnom bolešću crijeva u ovoj skupini bolesnika. HLA-DR1 se povezuje sa starijom dobi u vrijeme početka bolesti (150).

Nedavno istraživanje u Kolumbiji ukazalo je na povezanost HLA-B15 leukocitnog antigenta tkivne podudarnosti sa SpA u toj populaciji. Istraživanje je provedeno na način da su uspoređena obilježja SpA u tri skupine bolesnika, jedne koja je obuhvaćala HLA-B15 pozitivne bolesnike, druge, u kojoj su bili bolesnici s pozitivnim HLA-B27 antigenom, a treća skupina je obuhvaćala bolesnike s ostalim leukocitnim antigenima tkivne podudarnosti. Dob u kojoj se javljala bolest u prve dvije skupine se približno podudarala. HLA-B15 bio je povezan s perifernim obrascem zahvaćenosti zglobova, većim brojem zahvaćenih zglobova i entezitisom, a bolest se najčešće mogla opisati kao nediferencirani SpA. HLA-B15 je nešto češće bio zastupljen u žena nego u muškaraca. Promjene na RTG-u sakroilijakalnih zglobova, kao i promjene na MR-u su bile daleko blaže kod HLA-B15 pozitivnih bolesnika u odnosu na one s pozitivnim HLA-B27. Bolesnici u HLA-B15 skupini također su imali lakšu kliničku sliku, međutim s većom aktivnošću bolesti. Povišena SE bila je više povezana s HLA-B27 skupinom (151).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

S obzirom na prevalenciju od 1% te utjecaj na kvalitetu života oboljelih osoba, SpA zauzimaju važno mjesto, kako u populaciji reumatoloških bolesnika, tako i u ukupnoj populaciji. Iako tek jednim dijelom povećavaju rizik od razvoja komorbiditeta, stalna bol s kojom se bolesnici susreću uz prisutnost ostalih simptoma neizbježno dovodi do povećane stope bolovanja. Nadalje, narušenost funkcije lokomotornog sustava ovih bolesnika razlog je zbog kojeg se neki od njih proglašavaju radno nesposobnima. Pored toga, dio ovih bolesnika koristi izrazito skupu terapiju u svom liječenju. Sve ovo zajedno, osim što ima utjecaj na bolesnika i njegovu obitelj, uz to izaziva povećano ekonomsko opterećenje u državi.

Poznato je od ranije da se leukocitni antigen tkivne podudarnosti HLA-B27 povezuje s razvojem ove skupine bolesti te je većina do sada provedenih istraživanja bila usmjerena na proučavanje uloge upravo ovog čimbenika u etiopatogenezi SpA.

U Kliničkom bolničkom centru Split, koji je nadležan za liječenje bolesnika Splitsko-dalmatinske županije, zamijećena je povećana učestalost antigena HLA-B35 među bolesnicima s dijagnosticiranim SpA.

Cilj ovoga rada bio je istražiti klinička obilježja, laboratorijske parametre i primijenjenu terapiju kod bolesnika s HLA-B35 pozitivnim SpA, kao i razlike u manifestaciji bolesti između muškaraca i žena, te ih usporediti s obilježjima HLA-B27 negativnih SpA iz literature.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Ustroj i protokol istraživanja

Ovo istraživanje ubraja se u temeljna istraživanja, a s obzirom na nepostojanje intervencije istraživača, radi se o opažajnom presječnom istraživanju.

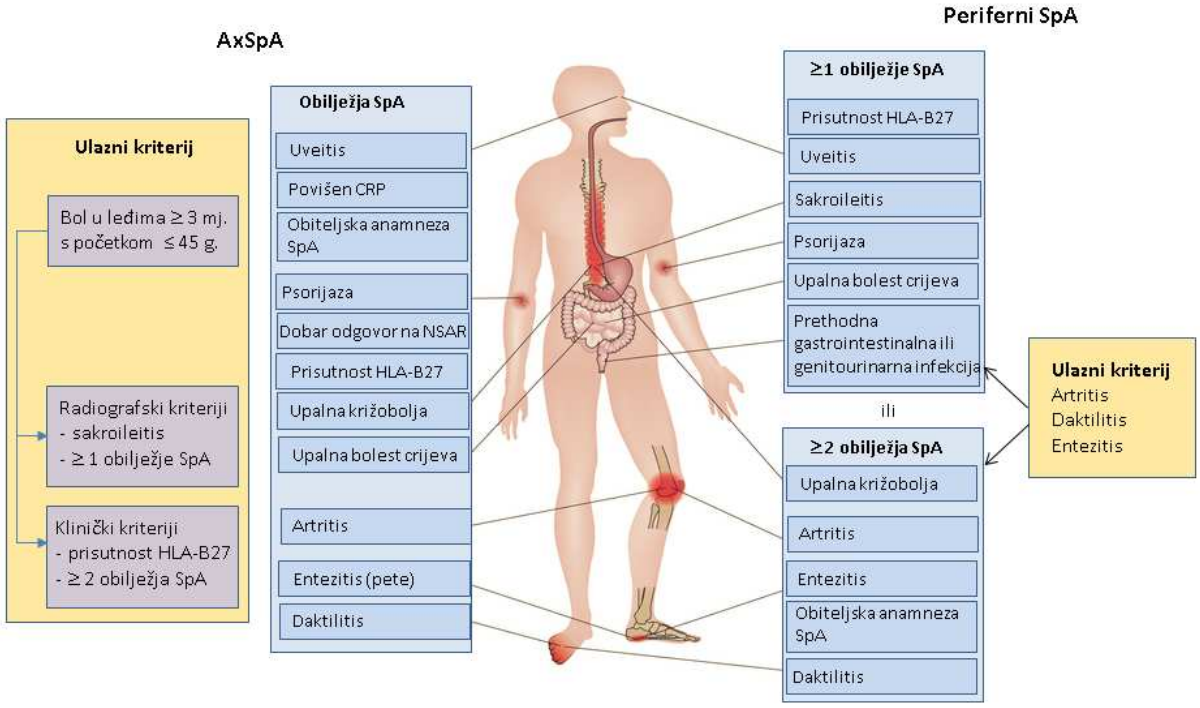
Nadalje, kako je cilj ovoga rada bio opisati obilježja bolesti kod odabranog uzorka bolesnika, ovo istraživanje smatra se opisnim.

Pored toga, podaci su prikupljeni iz povijesti bolesti bolesnika te je stoga riječ o primarnom istraživanju.

3.2. Subjekti istraživanja

U istraživanje su uključena 64 bolesnika, od kojih je 11 bilo muškog spola (17,2%), a 53 ženskog spola (82,8%). Prosječna dob bolesnika bila je 53±13,39 godina. Korišteni su podaci iz ambulanti, stacionara i dnevne bolnice Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split, a obuhvatili su razdoblje od 2005. do 2015. godine.

Kao kriterij uključenja odabrani su ASAS klasifikacijski kriteriji. Navedeni kriteriji postoje za aksijalni i periferni oblik SpA (Slika 1).



Slika 1. ASAS klasifikacijski kriteriji za axSpA i periferni SpA (preuzeto s: http://www.nature.com/nrrheum/journal/v11/n2/fig_tab/nrrheum.2014.181_F2.html).

ASAS klasifikacijski kriteriji za axSpA iz 2009. godine zahtijevaju da bolesnik ima kroničnu bol u leđima (u trajanju duljem od tri mjeseca) s početkom u dobi mlađoj od 45 godina te kliničke manifestacije ili radiografske promjene. Za ispuniti kriterij s kliničkim manifestacijama bolesnik treba biti HLA-B27 pozitivan i imati barem dva druga obilježja povezana sa SpA. S druge strane, kako bi ispunio kriterij s radiografskim promjenama, bolesnik treba imati sakroileitis vidljiv na RTG-u ili aktivnu upalu dokazanu MR-om sakroilijakalnih zglobova te jedno obilježje povezano sa SpA. Ta obilježja povezana sa SpA podrazumijevaju: artritis, daktilitis, entezitis, dobar odgovor na NSAR, psorijazu, upalnu bolest crijeva, uveitis, pozitivnu obiteljsku anamnezu, pozitivan HLA-B27, povišen CRP ili upalnu križobolju.

ASAS klasifikacijski kriteriji za periferni SpA iz 2011. godine zahtijevaju da bolesnik ima artritis, daktilitis ili entezitis u kombinaciji s barem jednim od obilježja povezanih sa SpA (psorijaza, upalna bolest crijeva, uveitis, prethodna infekcija genitourinarnog ili gastrointestinalnog trakta, pozitivan HLA-B27, sakroileitis) ili u kombinaciji s dva sljedeća obilježja: artritis, daktilitis, entezitis, upalna križobolja ili pozitivna obiteljska anamneza.

3.3. Intervencije, mjerenja i druga opažanja

Podatci koji su prikupljeni iz povijesti bolesti su: dob, spol, SE, CRP, prisutnost HLA-B27 antigena, zatim podatci o simptomima, koji su kasnije raspodijeljeni na prisutnost aksijalnih i perifernih manifestacija, zahvaćenost oka, kože, adneksa i sluznica, prisutnost upalne bolesti crijeva te naposljetku primijenjena terapija. Aksijalne manifestacije podrazumijevale su zahvaćenost sakroilijakalnih zglobova i kralježnice, dok su u periferne manifestacije ubrojeni periferni artritis, entezitis i daktilitis. Primijenjena terapija uključivala je fizikalnu terapiju i lijekove. Lijekovi su podijeljeni u skupine te je također uzet u obzir i način primjene lijeka.

Za vrijeme prikupljanja podataka oni su unošeni u programski paket Microsoft Office, odnosno u Microsoft Excel, program namijenjen izradi tabličnih proračuna.

3.4. Statistička analiza

Za statističku analizu korišten je MedCalc software. Raspodjela podataka je testirana Kolmogorov-Smirnovljevim testom. U slučaju normalne raspodjele kvantitativnih podataka korišten je t-test za nezavisne uzorke, a podatci su prikazani kao aritmetička sredina i standardna devijacija. Ukoliko je raspodjela kvantitativnih podataka odstupala od normalne,

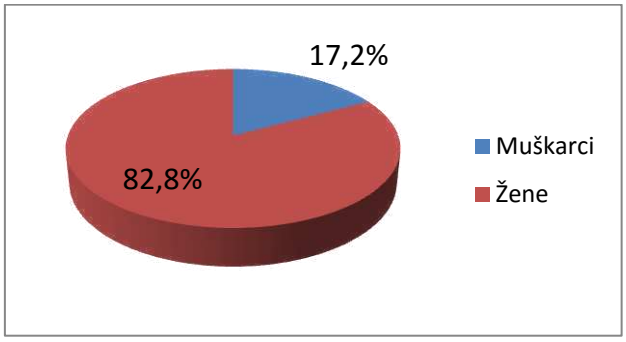
korišten je Mann-Whitney test za nezavisne uzorke, a podatci su prikazani kao medijan uz minimalnu i maksimalnu vrijednost. Za analizu kvalitativnih podataka korišten je χ^2 test. $P < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

4. REZULTATI

Analizom dostupne medicinske dokumentacije u vremenskom razdoblju od početka siječnja 2005. godine do kraja prosinca 2015. godine odabrana su 64 bolesnika koji su zadovoljavali ASAS klasifikacijske kriterije za axSpA ili periferni SpA, a uz to su imali pozitivan HLA-B35 leukocitni antigen tkivne podudarnosti.

4.1. Spol i dob bolesnika

Među bolesnicima je bilo 11 muškaraca (17,2%) i 53 žene (82,8%), (Slika 2). Prosječna dob bolesnika je bila 53±13,39 godina.



Slika 2. Raspodjela bolesnika s HLA-B35 pozitivnim SpA prema spolu.

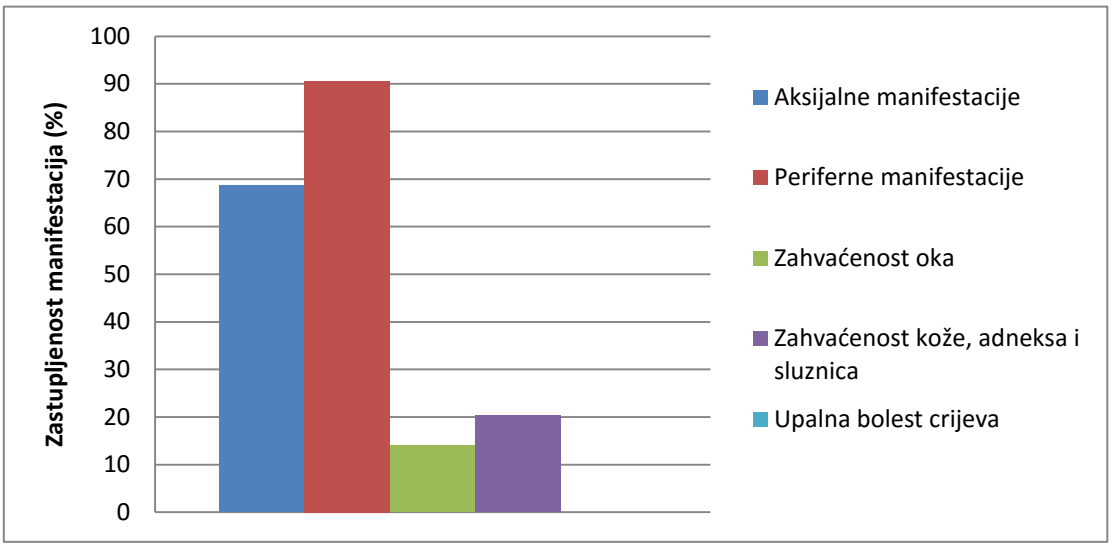
4.2. Klinička slika

U okviru kliničke slike promatrana je prisutnost aksijalnih i perifernih manifestacija. Također su se analizirale izvanzglobne manifestacije (zahvaćenost oka, kože, adneksa i sluznica te prisutnost upalne bolesti crijeva). Tablica 1. prikazuje u koliko bolesnika su istraživane manifestacije bile prisutne, a u koliko bolesnika ih nije bilo.

Tablica 1. Učestalost kliničkih manifestacija u bolesnika s HLA-B35 pozitivnim SpA

Vrsta manifestacije	Bolesnici s manifestacijama N (%)	Bolesnici bez manifestacija N (%)
Aksijalne manifestacije	44 (68,7%)	20 (31,2%)
Periferne manifestacije	58 (90,6%)	6 (9,4%)
Zahvaćenost oka	9 (14,1%)	55 (85,9%)
Zahvaćenost kože, adneksa i sluznica	13 (20,3%)	51 (79,7%)
Upalna bolest crijeva	0 (0%)	64 (100%)

Slika 3. prikazuje udio zglobnih i izvanzglobnih manifestacija u skupini od 64 bolesnika.



Slika 3. Zastupljenost pojedinih vrsta manifestacija kod bolesnika s HLA-B35 pozitivnim SpA.

Aksijalne manifestacije su zabilježene kod 44 bolesnika (68,7%), što se pokazalo statistički značajnim (χ^2=8,266; DF=1; *P*=0,0040). Učestalost perifernih manifestacija se također pokazala statistički značajnom (χ^2=40,641; DF=1; *P*<0,0001) i zabilježene su u 58 bolesnika (90,6%).

Postoji statistički značajna učestalost bolesnika (χ^2=31,641; DF=1; *P*<0,0001) koji nisu imali manifestacije zahvaćenosti oka (55 bolesnika, odnosno 85,9%). Također zahvaćenost kože, kožnih adneksa i sluznica nije pronađena kod 51 bolesnika (79,7%), što se pokazalo statistički značajnim (χ^2=21,391; DF=1; *P*<0,0001). Niti jedan bolesnik nije imao upalnu bolest crijeva.

4.3. Laboratorijski parametri

Među laboratorijskim parametrima analizirani su prisutnost HLA-B27 antigena, CRP i SE.

Pokazalo se da postoji statistički značajna učestalost bolesnika koji su HLA-B27 negativni (χ^2=28,891; DF=1; *P*<0,0001). Radi se o 54 bolesnika (84,4%). Dakle, tek 10 bolesnika (15,6%) je imalo pozitivan HLA-B27 leukocitni antigen tkivne podudarnosti.

U promatranoj skupini od 64 bolesnika medijan vrijednosti CRP-a je iznosio 8,26 (0,10-73,90), a medijan vrijednosti SE je iznosio 13,00 (1,00-100,00).

Također je nađeno da postoji statistički značajna pozitivna korelacija brzine SE i vrijednosti CRP (r=0,7239; *P*<0,0001).

Tablica 2. prikazuje vrijednosti CRP-a i SE u skupini bolesnika s aksijalnim i perifernim manifestacijama.

Tablica 2. Upalni parametri kod bolesnika s HLA-B35 pozitivnim SpA

Upalni parametri	**Bolesnici s aksijalnim manifestacijama**	**Bolesnici s perifernim manifestacijama**	***P***
CRP	1,85 (0,10-50,00)	2,20 (0,40-73,90)	0,5266*
SE	12,00 (1,00-100,00)	13,00(1,00-100,00)	0,7858*

*Mann-Whitney test

Bolesnici s perifernim manifestacijama (N=48) imaju veće vrijednosti CRP-a u odnosu na bolesnike s aksijalnim manifestacijama (N=36), ali ne statistički značajno veće (Z=0,633; *P*=0,5266).

Bolesnici s perifernim manifestacijama (N=54) imaju veće vrijednosti SE u odnosu na bolesnike s aksijalnim manifestacijama (N=40), ali ne statistički značajno veće (Z=0,272; *P*=0,7858).

4.4. Primijenjena terapija

Skoro svi bolesnici u analiziranoj skupini primali su jedan ili više oblika terapije.

Tablica 3. prikazuje udio bolesnika u ispitivanoj skupini s obzirom na vrstu primijenjenog liječenja, dok slika 4 prikazuje učestalost primjene pojedine vrste liječenja u skupini od 64 bolesnika. Niti jedan bolesnik nije primao TNF-inhibitore.

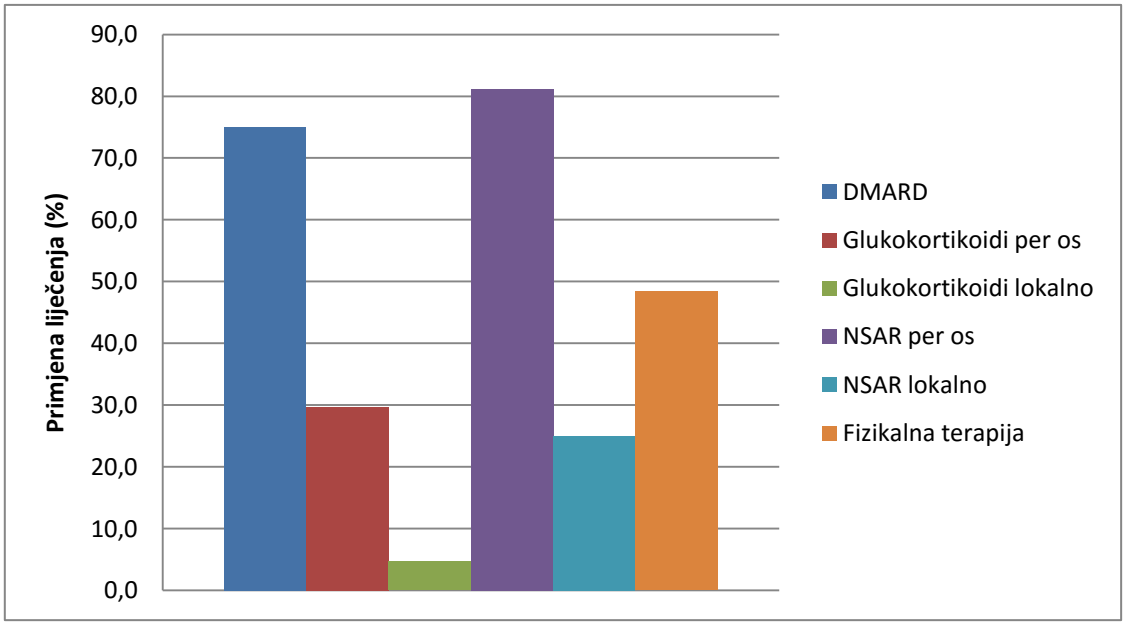
Tablica 4. prikazuje vrstu liječenja u 44 bolesnika koji su imali aksijalne manifestacije, a Slika 5. učestalost primjene pojedine vrste liječenja u bolesnika s aksijalnom zahvaćenošću.

Tablica 5. prikazuje vrstu liječenja u 58 bolesnika koji su imali periferne manifestacije, a Slika 6 učestalost primjene pojedine vrste liječenja kod bolesnika s perifernom zahvaćenošću.

Tablica 3. Primijenjena terapija u HLA-B35 pozitivnih bolesnika sa SpA

Liječenje	**Bolesnici koji su uzimali terapiju N (%)**	**Bolesnici koji nisu uzimali terapiju N (%)**
DMARD	48 (75%)	16 (25%)
Glukokortikoidi per os	19 (29,7%)	45 (70,3%)
Glukokortikoidi lokalno	3 (4,7%)	61 (95,3%)
NSAR per os	52 (81,2%)	12 (18,8%)
NSAR lokalno	16 (25%)	48 (75%)
Fizikalna terapija	31 (48,4%)	33 (51,6%)

Kratice: DMARD (*Disease-modifying antirheumatic drugs*) – lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti; NSAR – nesteroidni antireumatici.

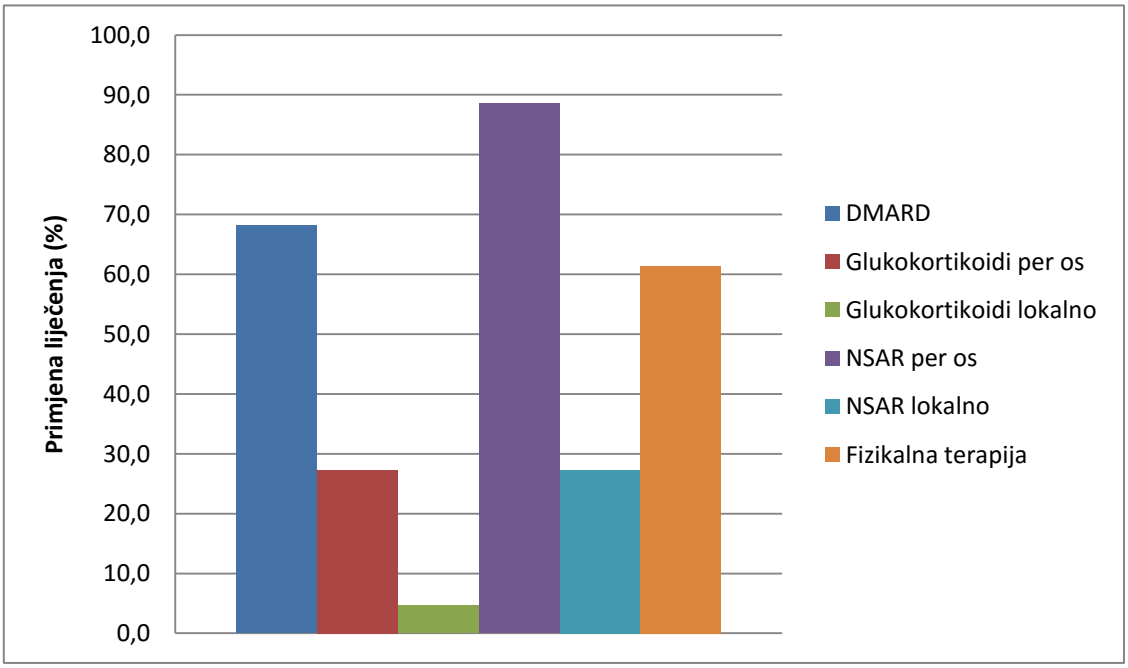


Slika 4. Učestalost primijenjenog liječenja u cijeloj skupini HLA-B35 pozitivnih bolesnika sa SpA. Kratice: DMARD (*Disease-modifying antirheumatic drugs*) – lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti; NSAR – nesteroidni antireumatici.

Tablica 4. Primijenjena vrsta liječenja u bolesnika s HLA-B35 pozitivnim SpA koji su imali aksijalne manifestacije

Liječenje	Bolesnici koji su uzimali terapiju N (%)	Bolesnici koji nisu uzimali terapiju N (%)
DMARD	30 (68,18%)	14 (31,82%)
Glukokortikoidi per os	12 (27,27%)	32 (72,73%)
Glukokortikoidi lokalno	2 (4,55%)	42 (95,45%)
NSAR per os	39 (88,64%)	5 (11,36%)
NSAR lokalno	12 (27,27%)	32 (72,73%)
Fizikalna terapija	27 (61,36%)	17 (38,64%)

Kratice: DMARD (*Disease-modifying antirheumatic drugs*) – lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti; NSAR – nesteroidni antireumatici.

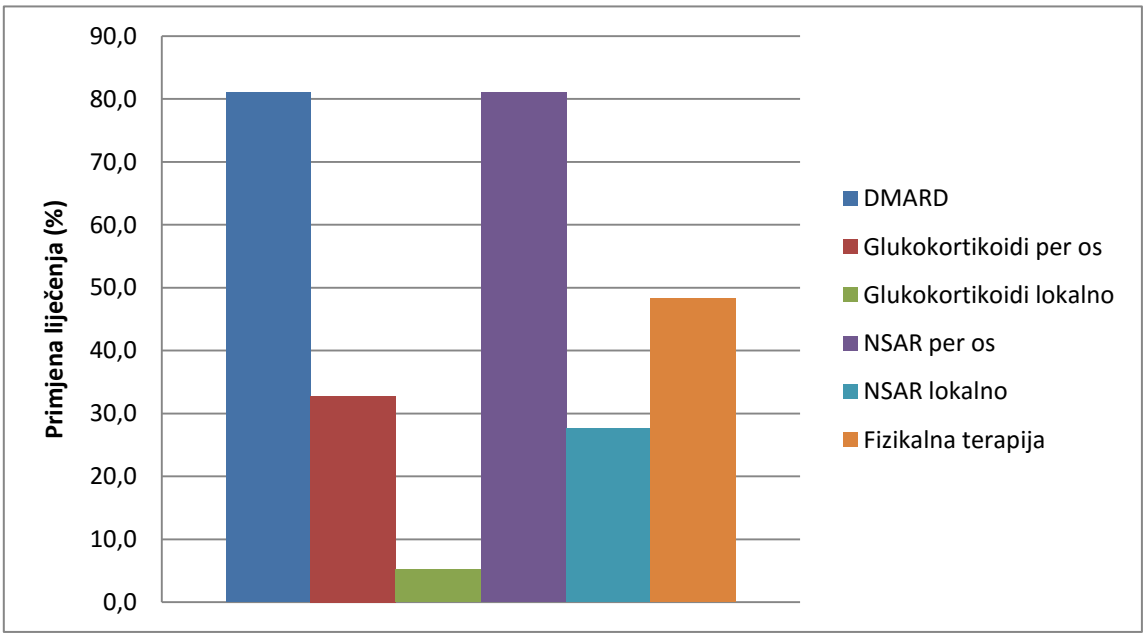


Slika 5. Učestalost primijenjenog liječenja u bolesnika s HLA-B35 pozitivnim SpA koji su imali aksijalne manifestacije. Kratice: DMARD (*Disease-modifying antirheumatic drugs*) – lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti; NSAR – nesteroidni antireumatici.

Tablica 5. Primijenjena vrsta liječenja u bolesnika s HLA-B35 pozitivnim SpA koji su imali periferne manifestacije

Liječenje	Bolesnici koji su uzimali terapiju N (%)	Bolesnici koji nisu uzimali terapiju N (%)
DMARD	47 (81,03%)	11 (18,97%)
Glukokortikoidi per os	19 (32,76%)	39 (67,24%)
Glukokortikoidi lokalno	3 (5,17%)	55 (94,83%)
NSAR per os	47 (81,03%)	11 (18,97%)
NSAR lokalno	16 (27,59%)	42 (72,41%)
Fizikalna terapija	28 (48,28%)	30 (51,72%)

Kratice: DMARD (*Disease-modifying antirheumatic drugs*) – lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti; NSAR – nesteroidni antireumatici.



Slika 6. Učestalost primijenjenog liječenja u bolesnika s HLA-B35 pozitivnim SpA koji su imali periferne manifestacije. Kratice: DMARD (*Disease-modifying antirheumatic drugs*) – lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti; NSAR – nesteroidni antireumatici.

4.5. Raspodjela ispitivanih varijabli prema spolu

Tablica 6. prikazuje raspodjelu ispitivanih varijabli ovisno o spolu u bolesnika s HLA-B35 pozitivnim SpA.

Tablica 6. Raspodjela ispitivanih varijabli prema spolu u bolesnika s HLA-B35 pozitivnim SpA

Ispitivane varijable	Muški spol N=11	Ženski spol N=53	*P*
Dob	52 ± 18,14	51,34 ± 12,40	0,7419*
SE	13 (1,00-100,00)	12,50 (2,00-76,00)	0,6332**
CRP	8,80 (0,90-73,90)	1,90 (0,10-50,00)	0,0879**
Prisutnost HLA-B27	2 (18,18%)	8 (15,094%)	0,8418***
Prisutnost aksijalnih manifestacija	7 (63,64%)	37 (69,81%)	0,9644***
Prisutnost perifernih manifestacija	11 (100%)	47 (88,67%)	0,5459***
Zahvaćenost oka	0	9 (16,98%)	0,3184***
Zahvaćenost kože, adneksa i sluznica	2 (18,18%)	11 (20,75%)	0,8268***
Primjena DMARD	8 (72,73%)	40 (75,47%)	0,8483***
Primjena glukokortikoida per os	7 (63,64%)	12 (22,64%)	0,0190***
Primjena glukokortikoida lokalno	1 (9,09%)	2 (3,77%)	0,9805***
Primjena fizikalne terapije	4 (36,36%)	27 (50,94%)	0,5830***
Primjena NSAR per os	7 (63,64%)	45 (84,91%)	0,224***
Primjena NSAR lokalno	3 (27,27%)	13 (24,53%)	0,8483***

*t-test za nezavisne uzorke; **Mann-Whitney test za nezavisne uzorke; ***χ^2 test

Kratice: DMARD (*Disease-modifying antirheumatic drugs*) – lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti; NSAR – nesteroidni antireumatici.

Postoji statistički značajno učestalija sistemska primjena glukokortikoida kod muškaraca u ispitivanoj skupini u odnosu na žene (χ^2=5,502; DF=1; *P*= 0,0190).

Razlike između muškaraca i žena u ostalim ispitivanim varijablama nisu se pokazale statistički značajnima.

5. RASPRAVA

Nezanemariva pojavnost HLA-B35 leukocitnog antigena tkivne podudarnosti u osoba sa SpA u Splitsko-dalmatinskoj županiji razlog je zbog kojeg je ovo istraživanje provedeno.

Kao što je već ranije spomenuto, u istraživanje je uključeno 64 bolesnika. Oni su zadovoljavali ASAS klasifikacijske kriterije za axSpA ili periferni SpA. Upotreba upravo ovih kriterija kao uključnog mehanizma važna je jer, u odnosu na ranije korištene kriterije, omogućuje uvrštavanje bolesnika s blagim i ranim oblicima bolesti u istraživanje te naglašava važnost prepoznavanja simptoma u okviru podjele na aksijalne i periferne manifestacije, što je prije svega bitno u liječenju SpA.

Među uključenim bolesnicima bile su 53 žene i 11 muškaraca, odnosno omjer između žena i muškaraca iznosio je 4,82. U literaturi je među HLA-B27 negativnim SpA samo u jednom istraživanju provedenom u Tajvanu pronađena približno podjednaka prevalencija kod žena i muškaraca (21 žena naspram 20 muškaraca), dok se u tri istraživanja provedena u Meksiku, Kolumbiji i Indiji prevalencija pokazala većom kod žena. U Meksiku je ovaj omjer za HLA-B15 pozitivne SpA iznosio 1,71:1 u korist žena te za HLA-DR1 pozitivne SpA 2:1 također u korist žena. U Kolumbiji su žene prevladavale među HLA-B15 pozitivnim bolesnicima sa SpA s omjerom 1,25:1. Najveća razlika u pronađenim studijama iz literature između muškaraca i žena u učestalosti HLA-B27 negativnih SpA, među kojima se jedino HLA-B7 pokazao statistički značajnim, primijećena je u Indiji, gdje su žene 4 puta češće bolovale od ovih SpA nego muškarci (148-151).

U ovom istraživanju prosječna dob bolesnika je bila 53±13,39 godina, za razliku od dosadašnjih publikacija s HLA-B27 negativnim SpA u kojima je dob uključenih bolesnika bila niža. Međutim, mnoga druga dosad provedena istraživanja pokazala su da se HLA-B27 antigen povezuje s mlađom dobi u vrijeme nastanka bolesti. S obzirom da je u našem radu pronađena statistički značajna učestalost bolesnika bez prisutnog HLA-B27 antigena, može se reći da je starija dob naših bolesnika u korelaciji s opće prihvaćenim činjenicama o SpA. Nadalje, dobne skupine muškaraca i žena nisu se u ovome radu razlikovale kao ni u literaturi (148, 150, 151).

U HLA-B35 pozitivnim SpA aksijalne manifestacije zabilježene su kod 68,7% bolesnika, a periferne kod 90,6%. Iz ovoga se vidi da je pojavnost perifernih manifestacija bila nešto češća u odnosu na aksijalne. Ovaj nalaz je u korelaciji s onim kod HLA-B15 pozitivnih SpA u Kolumbiji, gdje uz to niti jedan bolesnik s izoliranim aksijalnim simptomima nije bio HLA-B15 pozitivan. Ovaj nalaz može se pogledati i iz druge

perspektive, imajući u vidu već poznatu činjenicu da se HLA-B27 antigen, koji nije bio statistički značajno zastupljen u našem istraživanju, povezuje s češćim razvojem aksijalnih manifestacija kod bolesnika sa SpA, a što je potvrdilo i kolumbijsko istraživanje u kojem niti jedan bolesnik s izoliranim perifernim manifestacijama nije bio HLA-B27 pozitivan (151). Premda je 100% HLA-B35 pozitivnih muškaraca imalo periferne manifestacije u odnosu na 88,7% žena i 69,8% žena aksijalne simptome u odnosu na 63,6% muškaraca, nismo pronašli statistički značajnu razliku, što odgovara rezultatima ESPERANZA kohorte (152).

Od izvanzglobnih manifestacija u Splitsko-dalmatinskoj županiji kod HLA-B35 pozitivne skupine SpA zabilježena je zahvaćenost oka u 14,1% bolesnika te kože, adneksa i sluznica u 20,3%, međutim nisu se pokazale statistički značajnima. Niti jedan od 64 bolesnika nije imao postavljenu dijagnozu upalne bolesti crijeva. Ovakva pojavnost izvanzglobnih manifestacija približno odgovara onoj pronađenoj u spomenutim istraživanjima. Dakle, u istraživanju iz Tajvana iz 2004. godine i iz Meksika iz 2002. godine niti jedan bolesnik nije imao psorijazu ni upalnu bolest crijeva, dok je u Indiji svega 5% bolesnika imalo uveitis i 2% psorijazu (148-150). Također, podatak da učestalost uveitisa kod naših bolesnika uključenih u istraživanje nije statistički značajna korelira s informacijom o povezanosti HLA-B27 antigena s razvojem uveitisa. Osim toga, razlike među spolovima u zastupljenosti izvanzglobnih manifestacija nije bilo.

Među promatranim HLA-B35 pozitivnim bolesnicima u ovom istraživanju pronađena je statistički značajna prevalencija HLA-B27 negativnih bolesnika. Pronađene studije iz literature uglavnom su se bavile usporedbom kliničke slike, laboratorijskih pokazatelja i radioloških abnormalnosti između HLA-B27 pozitivnih bolesnika sa SpA i bolesnika pozitivnih na ostale antigene (osim HLA-B27) za koje su autori studije pronašli povezanost s razvojem SpA. Stoga su iz studija morali isključiti bolesnike koji su imali istovremeno pozitivna oba antigena pa ostaje nepoznata učestalost HLA-B27 pozitivnih bolesnika u SpA povezanim s drugim antigenima. Od ranije je u literaturi poznata povezanost HLA-B27 antigena s muškim spolom. Ovu činjenicu su potvrdile i navedene studije iz Kolumbije s omjerom muškaraca naspram ženama od 3,7:1 te iz Meksika s omjerom 2,9:1 u korist muškaraca (150, 151). U našem istraživanju muškarci su imali nešto češće pozitivan HLA-B27 (18,2%) nego žene (15,1%), odnosno omjer muškog spola naspram ženskom iznosio je 1,2:1, međutim također je nađeno da ova razlika nije bila statistički značajna. Ipak, ne može se reći da ovaj rezultat odstupa od literature s obzirom da su HLA-B27 pozitivni bolesnici u našem istraživanju istovremeno imali prisutan i HLA-B35 antigen.

Medijan vrijednosti CRP-a iznosio je 8,26 (0,10-73,90) mg/L, a medijan vrijednosti SE 13,00 (1,00-100,00) mm/h. U laboratoriju KBC-a Split referentne vrijednosti iznose za CRP<5mg/L i SE<23mm/h. Kolumbijski znanstvenici pronašli su povezanost povišene SE s HLA-B27 pozitivnom skupinom bolesnika, što nije bio slučaj s HLA-B15 pozitivnim bolesnicima kod kojih je medijan SE bio unutar referentnih intervala kao i u našem slučaju (151). U HLA-B35 pozitivnih bolesnika nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima CRP-a i SE između spolova. Također smo utvrdili da postoji pozitivna korelacija između SE i CRP-a, što znači da se SE i CRP mijenjaju proporcionalno. Nadalje, bolesnici s perifernim manifestacijama imali su veće vrijednosti CRP-a i SE u odnosu na bolesnike s aksijalnim manifestacijama, ali ne statistički značajno veće. Ovaj rezultat u korelaciji je s rezultatima iz ESPERANZA kohorte (152).

U terapiji HLA-B35 pozitivnih SpA najčešće su korišteni NSAR, i to u 81,2% bolesnika, što je u skladu s postojećim preporukama da bi se ova skupina lijekova trebala koristiti kao prva linija izbora u liječenju SpA. Ovi lijekovi pretežu kod bolesnika s aksijalnim manifestacijama (88,6%), dok su kod osoba s perifernom zahvaćenošću uz DMARD najzastupljeniji (81%). Nadalje, četvrtina bolesnika koristila je NSAR u obliku gelova primijenjene lokalno na bolne zglobove. Značajna je i zastupljenost od 48,4% bolesnika koji odlaze na fizikalnu terapiju te svjedoči o prepoznatoj važnosti uloge ove bitne karike u terapiji HLA-B35 pozitivnih SpA u KBC-u Split te se ona nešto češće primjenjivala u bolesnika s aksijalnim manifestacijama (61,4%) u odnosu na one s perifernim (48,3%). Tri četvrtine od 64 bolesnika uključena u ovo istraživanje koristile su DMARD, a učestalost uporabe ove skupine lijekova bila je viša kod osoba koje su imale periferne (81%) tegobe u usporedbi s osobama s aksijalnim tegobama (68,2%), što je također odraz postojećih smjernica. Ranije je spomenuto da osobe sa zahvaćenošću aksijalnog skeleta ne bi trebale upotrebljavati DMARD, međutim činjenica da je najveći broj bolesnika s aksijalnim simptomima imao i periferne objašnjava zbog čega postoji ovako velika učestalost upotrebe DMARD kod osoba s aksijalnim simptomima. Isto vrijedi i za glukokortikoide primijenjene sistemski (29,7% u ukupnom uzorku; 27,3% kod osoba s aksijalnim simptomima; 32,8% u osoba s perifernim simptomima) i lokalno (4,7% u ukupnom uzorku; 4,6% kod osoba s aksijalnim simptomima; 5,2% kod osoba s perifernim simptomima). Valja napomenuti da se terapija HLA-B35 pozitivnog SpA nije statistički značajno razlikovala među spolovima osim kad je u pitanju sistemska primjena glukokortikoida, koje su češće uzimali muškarci. Navedeno bi moglo biti posljedica češće, premda ne statistički značajne, pojavnosti perifernih manifestacija kod

muškaraca. Podatak da niti jedan bolesnik nije imao potrebu primati biološku terapiju govori da osobe s HLA-B35 pozitivnim SpA ipak imaju nešto blaži tijek bolesti. Ova pretpostavka je u skladu s činjenicom da se HLA-B27 antigen, koji nije bio značajno zastupljen među bolesnicima u našem istraživanju, općenito smatra lošim prognostičkim pokazateljem u ovoj bolesti te se povezuje s težim i kroničnim oblicima bolesti.

Premda se većina podataka iz ovog rada podudara s nalazima iz literature, potrebna su daljnja istraživanja na većem uzorku bolesnika koja bi potvrdila ove nalaze.

6. ZAKLJUČCI

Ovim radom prikazani su klinička slika, laboratorijski parametri te primijenjena terapija kod bolesnika s HLA-B35 pozitivnim SpA u Splitsko-dalmatinskoj županiji za razdoblje od početka siječnja 2005. godine do kraja prosinca 2015. godine. Podatci o kliničkoj slici i laboratorijskim parametrima uspoređeni su s odgovarajućim podatcima iz literature za HLA-B27 negativne SpA. Primijenjena terapija uspoređena je s preporukama za terapiju axSpA i perifernog SpA iz literature.

Glavni zaključci proizišli iz provedenog istraživanja su sljedeći:

1. Omjer žena i muškaraca s HLA-B35 pozitivnim SpA iznosio je 4,82.
2. Postoji statistički značajna učestalost bolesnika s aksijalnim i perifernim manifestacijama, a periferne manifestacije su bile zastupljenije.
3. Udio bolesnika bez izvanzglobnih manifestacija pokazao se statistički značajnim u odnosu na cjelokupni uzorak bolesnika.
4. Udio HLA-B27 negativnih bolesnika je statistički značajan.
5. Medijan laboratorijskih vrijednosti CRP-a i SE bio je unutar referentnog intervala i u bolesnika s aksijalnim i u bolesnika s perifernim manifestacijama.
6. Nije pronađena statistički značajna razlika u vrijednostima CRP-a i SE između bolesnika s aksijalnim i bolesnika s perifernim manifestacijama.
7. Pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između brzine SE i vrijednosti CRP-a.
8. Nije pronađena statistički značajna razlika između muškaraca i žena u dobi, kliničkoj prezentaciji, laboratorijskim parametrima i primijenjenoj terapiji osim statistički značajne češće primjene sistemskih glukokortikoida u muškaraca.
9. NSAR su bili najzastupljenija terapija.
10. Upotreba DMARD, sistemskih glukokortikoida i glukokortikoida primijenjenih lokalno u zglob bila je češća kod bolesnika s perifernim manifestacijama.
11. U terapiji je uz lijekove značajnu ulogu imala fizikalna terapija.

7. LITERATURA

1. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2012;38(3):441-76.
2. Hukuda S, Minami M, Saito T, Mitsui H, Matsui N, Komatsubara Y, et al. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. J Rheumatol. 2001;28(3):554-9.
3. Savolainen E, Kaipiainen-Seppanen O, Kroger L, Luosujarvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. J Rheumatol. 2003;30(11):2460-8.
4. Kaipiainen-Seppanen O, Aho K. Incidence of chronic inflammatory joint diseases in Finland in 1995. J Rheumatol. 2000;27(1):94-100.
5. Akkoc N. Are spondyloarthropathies as common as rheumatoid arthritis worldwide? A review. Current Rheumatology Reports. 2008;10(5):371-8.
6. Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(6):905-10.
7. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, Goldberg M, Henny J, Chiocchia G, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. Ann Rheum Dis. 2015;74(4):689-93.
8. Reveille JD. Major histocompatibility genes and ankylosing spondylitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(3):601-9.
9. Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. Immunol Rev. 2010;233(1):162-80.
10. Khan MA. HLA and spondyloarthropathies. U: Mehra NK, urednik. HLA Complex in Biology and Medicine. New Delhi, India: Jayppee Brothers Medical Publishers; 2010. str. 259–75.
11. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford). 2014;53(4):650-7.
12. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. Curr Opin Rheumatol. 2000;12(4):239-47.
13. Jimenez-Balderas FJ, Mintz G. Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men. J Rheumatol. 1993;20(12):2069-72.

14. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. Ann Rheum Dis. 2008;67(7):955-9.
15. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. Eur J Intern Med. 2011;22(6):554-60.
16. Tam LS, Leung YY, Li EK. Psoriatic arthritis in Asia. Rheumatology (Oxford). 2009;48(12):1473-7.
17. Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. Ann Rheum Dis. 2013;72(5):736-40.
18. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012;142(1):46-54 e42; quiz e30.
19. Beslek A, Onen F, Birlik M, Akarsu M, Akar S, Sari I, et al. Prevalence of spondyloarthritis in Turkish patients with inflammatory bowel disease. Rheumatol Int. 2009;29(8):955-7.
20. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. J Rheumatol. 2000;27(12):2860-5.
21. Lanna CC, Ferrari Mde L, Rocha SL, Nascimento E, de Carvalho MA, da Cunha AS. A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. Clin Rheumatol. 2008;27(4):503-9.
22. Protzer U, Duchmann R, Hohler T, Hitzler W, Ewe K, Wanitschke R, et al. [Enteropathic spondylarthritis in chronic inflammatory bowel diseases: prevalence, manifestation pattern and HLA association]. Med Klin (Munich). 1996;91(6):330-5.
23. Rodriguez VE, Costas PJ, Vazquez M, Alvarez G, Perez-Kraft G, Climent C, et al. Prevalence of spondyloarthropathy in Puerto Rican patients with inflammatory bowel disease. Ethn Dis. 2008;18(2 Suppl 2):S2-225-9.
24. Salvarani C, Vlachonikolis IG, van der Heijde DM, Fornaciari G, Macchioni P, Beltrami M, et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. Scand J Gastroenterol. 2001;36(12):1307-13.

25. Palm O, Moum B, Jahnsen J, Gran JT. The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN study). Rheumatology (Oxford). 2001;40(11):1256-61.
26. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). J Rheumatol. 2002;29(3):511-5.
27. Pope JE, Krizova A, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, Ouimet JM. Campylobacter reactive arthritis: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2007;37(1):48-55.
28. Hannu T. Reactive arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011;25(3):347-57.
29. Aho K, Ahvonen P, Lassus A, Sievers K, Tilikainen A. HL-A antigen 27 and reactive arthritis. Lancet. 1973;2(7821):157.
30. Boyer GS, Templin DW, Cornoni-Huntley JC, Everett DF, Lawrence RC, Heyse SF, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in Alaskan Eskimos. J Rheumatol. 1994;21(12):2292-7.
31. Saraux A, Guedes C, Allain J, Devauchelle V, Valls I, Lamour A, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. Societe de Rhumatologie de l'Ouest. J Rheumatol. 1999;26(12):2622-7.
32. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. Arthritis Rheum. 1998;41(1):58-67.
33. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, Costallat LT, Samara AM, Bertolo MB. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. J Rheumatol. 2010;37(6):1195-9.
34. Bakland G, Alsing R, Singh K, Nossent JC. Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria for axial spondyloarthritis in chronic back pain patients with a high prevalence of HLA-B27. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(3):448-53.
35. Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA, McGuire M, Ruderman EM. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(8):1299-306.
36. van Onna M, Jurik AG, van der Heijde D, van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Landewe R. HLA-B27 and gender independently determine the likelihood of a

positive MRI of the sacroiliac joints in patients with early inflammatory back pain: a 2-year MRI follow-up study. Ann Rheum Dis. 2011;70(11):1981-5.

37. de Carvalho HM, Bortoluzzo AB, Goncalves CR, da Silva JA, Ximenes AC, Bertolo MB, et al. Gender characterization in a large series of Brazilian patients with spondyloarthritis. Clin Rheumatol. 2012;31(4):687-95.
38. Ronneberger M, Schett G. Pathophysiology of spondyloarthritis. Curr Rheumatol Rep. 2011;13(5):416-20.
39. Schett G, Stolina M, Dwyer D, Zack D, Uderhardt S, Kronke G, et al. Tumor necrosis factor alpha and RANKL blockade cannot halt bony spur formation in experimental inflammatory arthritis. Arthritis Rheum. 2009;60(9):2644-54.
40. Benjamin M, Toumi H, Suzuki D, Hayashi K, McGonagle D. Evidence for a distinctive pattern of bone formation in enthesophytes. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):1003-10.
41. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. Lancet. 2011;377(9783):2127-37.
42. Laitio P, Virtala M, Salmi M, Pelliniemi LJ, Yu DT, Granfors K. HLA-B27 modulates intracellular survival of Salmonella enteritidis in human monocytic cells. Eur J Immunol. 1997;27(6):1331-8.
43. Reveille JD. The genetic basis of ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol. 2006;18(4):332-41.
44. Baeten D, Breban M, Lories R, Schett G, Sieper J. Are spondylarthritides related but distinct conditions or a single disease with a heterogeneous phenotype? Arthritis Rheum. 2013;65(1):12-20.
45. D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(3):473-86.
46. Healy PJ, Helliwell PS. Dactylitis: pathogenesis and clinical considerations. Curr Rheumatol Rep. 2006;8(5):338-41.
47. Martinović Kaliterna D. Klinička slika spondiloartropatija. Reumatizam. 2011;58(2):51-3.
48. Taurog JD, Carter JD. The Spondyloarthritides. U: Kasper LD, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, urednici. Harrison's Principles of Internal Medicine McGraw-Hill; 2015. str. 2169-79.
49. Kataria RK, Brent LH. Spondyloarthropathies. Am Fam Physician. 2004;69(12):2853-60.

50. Gouveia EB, Elmann D, Morales MS. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview. Rev Bras Reumatol. 2012;52(5):742-56.
51. Liu JT, Yeh HM, Liu SY, Chen KT. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. World J Orthop. 2014;5(4):537-43.
52. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2665-73.
53. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 1973;3(1):55-78.
54. Goldenstein-Schainberg C, Favarato MH, Ranza R. Current and relevant concepts in psoriatic arthritis. Rev Bras Reumatol. 2012;52(1):98-106.
55. Torre Alonso JC, Rodriguez Perez A, Arribas Castrillo JM, Ballina Garcia J, Riestra Noriega JL, Lopez Larrea C. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. Br J Rheumatol. 1991;30(4):245-50.
56. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. Arthritis Rheum. 1999;42(6):1080-6.
57. Salvarani C, Olivieri I, Cantini F, Macchioni L, Boiardi L. Psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol. 1998;10(4):299-305.
58. Marsal S, Armadans-Gil L, Martinez M, Gallardo D, Ribera A, Lience E. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford). 1999;38(4):332-7.
59. Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, Macchioni P, Niccoli L, Padula A, et al. Isolated peripheral enthesitis and/or dactylitis: a subset of psoriatic arthritis. J Rheumatol. 1997;24(6):1106-10.
60. Mease P. Psoriatic arthritis update. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2006;64(1-2):25-31.
61. Amor B. Reiter's syndrome. Diagnosis and clinical features. Rheum Dis Clin North Am. 1998;24(4):677-95, vii.
62. Lau CS, Burgos-Vargas R, Louthrenoo W, Mok MY, Wordsworth P, Zeng QY. Features of spondyloarthritis around the world. Rheum Dis Clin North Am. 1998;24(4):753-70.
63. Yu DT, Peng TF. Reiter’s syndrome. U: Ruddy S, Harris EDJ, Sledge CB, urednici. Kelley’s Textbook of rheumatology. 6. izd. Philadelphia: Saunders; 2001. str. 1055-70.

64. Orchard TR, Thiyagaraja S, Welsh KI, Wordsworth BP, Hill Gaston JS, Jewell DP. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2000;118(2):274-8.
65. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, Neogi T, Johnson SR, Miller A, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? Arthritis Care Res (Hoboken). 2015;67(7):891-7.
66. 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(4):361-8.
67. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum. 1991;34(10):1218-27.
68. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. Rev Rhum Mal Osteoartic. 1990;57(2):85-9.
69. Collantes-Estevez E, Cisnal del Mazo A, Munoz-Gomariz E. Assessment of 2 systems of spondyloarthropathy diagnostic and classification criteria (Amor and ESSG) by a Spanish multicenter study. European Spondyloarthropathy Study Group. J Rheumatol. 1995;22(2):246-51.
70. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2010;22(4):375-80.
71. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):777-83.
72. van den Berg R, de Hooge M, van Gaalen F, Reijnierse M, Huizinga T, van der Heijde D. Percentage of patients with spondyloarthritis in patients referred because of chronic back pain and performance of classification criteria: experience from the Spondyloarthritis Caught Early (SPACE) cohort. Rheumatology (Oxford). 2013;52(8):1492-9.
73. Molto A, Paternotte S, van der Heijde D, Claudepierre P, Rudwaleit M, Dougados M. Evaluation of the validity of the different arms of the ASAS set of criteria for axial spondyloarthritis and description of the different imaging abnormalities suggestive of spondyloarthritis: data from the DESIR cohort. Ann Rheum Dis. 2015;74(4):746-51.

74. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(9):1415-22.
75. Callhoff J, Sieper J, Weiss A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1241-8.
76. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):25-31.
77. de Vries M, van der Horst-Bruinsma I, van Hoogstraten I, van Bodegraven A, von Blomberg BM, Ratnawati H, et al. pANCA, ASCA, and OmpC antibodies in patients with ankylosing spondylitis without inflammatory bowel disease. J Rheumatol. 2010;37(11):2340-4.
78. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. Gut. 1998;42(3):387-91.
79. Mielants H, Veys EM, De Vos M, Cuvelier C, Goemaere S, De Clercq L, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. I. Clinical aspects. J Rheumatol. 1995;22(12):2266-72.
80. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(3):451-71.
81. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joint. J Rheumatol. 1995;22(12):2279-84.
82. James W, Berger T, Elston D. Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology. 10. izd: Saunders; 2005.
83. Franks AG, Jr. Psoriatic arthritis and Reiter syndrome. U: Sontheimer RD, Provst TT, urednici. Cutaneous manifestations of rheumatic diseases. 2. izd. Philadelphia,2004. str. 197-204.
84. Elewaut D, Matucci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. Rheumatology (Oxford). 2009;48(9):1029-35.
85. Canoui-Poitrine F, Lekpa FK, Farrenq V, Boissinot V, Hacquard-Bouder C, Comet D, et al. Prevalence and factors associated with uveitis in spondylarthritis patients in

France: results from an observational survey. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(6):919-24.

86. Nussenblatt RB, Whitcup SM. Uveitis: fundamentals and clinical practice. 3. izd. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2004.

87. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Neto JF, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. J Rheumatol. 2001;28(3):560-5.

88. 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 vs. positive patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2003;23(2):61-6.

89. Jaakkola E, Herzberg I, Laiho K, Barnardo MC, Pointon JJ, Kauppi M, et al. Finnish HLA studies confirm the increased risk conferred by HLA-B27 homozygosity in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2006;65(6):775-80.

90. Said-Nahal R, Miceli-Richard C, Berthelot JM, Duche A, Dernis-Labous E, Le Blevec G, et al. The familial form of spondylarthropathy: a clinical study of 115 multiplex families. Groupe Francais d'Etude Genetique des Spondylarthropathies. Arthritis Rheum. 2000;43(6):1356-65.

91. Brophy S, Calin A. Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. J Rheumatol. 2001;28(10):2283-8.

92. Brophy S, Pavy S, Lewis P, Taylor G, Bradbury L, Robertson D, et al. Inflammatory eye, skin, and bowel disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic, and environmental factors. J Rheumatol. 2001;28(12):2667-73.

93. Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. Br J Rheumatol. 1997;36(7):766-71.

94. Chen CH, Lin KC, Chen HA, Liao HT, Liang TH, Wang HP, et al. Association of acute anterior uveitis with disease activity, functional ability and physical mobility in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study of Chinese patients in Taiwan. Clin Rheumatol. 2007;26(6):953-7.

95. Carette S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 1983;26(2):186-90.

96. Slobodin G, Rozenbaum M, Boulman N, Rosner I. Varied presentations of enthesopathy. Semin Arthritis Rheum. 2007;37(2):119-26.

97. Benjamin M, McGonagle D. The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. Adv Exp Med Biol. 2009;649:57-70.

98. McGonagle D, Benjamin M. Entheses, enthesitis and enthesopathy. Topical Reviews: An overview of current research and practice in rheumatic disease. 2009;4:1-6.
99. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. J Anat. 2001;199(Pt 5):503-26.
100. Przepiera-Bedzak H, Brzosko I, Peregud-Pogorzelska M, Wodecki M, Brzosko M. [Cardiovascular manifestations of seronegative inflammatory spondyloarthropathies]. Ann Acad Med Stetin. 2010;56 Suppl 1:62-5.
101. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. Ann Rheum Dis. 2011;70(11):1921-5.
102. Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. Ann Intern Med. 1997;127(8 Pt 1):621-9.
103. Roman MJ, Salmon JE. Cardiovascular manifestations of rheumatologic diseases. Circulation. 2007;116(20):2346-55.
104. Bulkley BH, Roberts WC. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients. Circulation. 1973;48(5):1014-27.
105. Kinsella TD, Johnson LG, Ian R. Cardiovascular manifestations of ankylosing spondylitis. Can Med Assoc J. 1974;111(12):1309-11.
106. Sampaio-Barros PD, Cerqueira EM, Rezende SM, Maeda L, Conde RA, Zanardi VA, et al. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2007;26(2):225-30.
107. Quismorio FP, Jr. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. Curr Opin Pulm Med. 2006;12(5):342-5.
108. Prajzlerova K, Grobelna K, Pavelka K, Senolt L, Filkova M. An update on biomarkers in axial spondyloarthritis. Autoimmun Rev. 2016;15(6):501-9.
109. de Vlam K. Soluble and tissue biomarkers in ankylosing spondylitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24(5):671-82.
110. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70(8):1369-74.
111. Landewe R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis

including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):39-47.

112. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. Arthritis Rheum. 2009;60(3):717-27.

113. Sampaio-Barros PD, Conde RA, Bonfiglioli R, Bertolo MB, Samara AM. Characterization and outcome of uveitis in 350 patients with spondyloarthropathies. Rheumatol Int. 2006;26(12):1143-6.

114. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. 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;70(11):1930-6.

115. Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A, van der Heijde D, Dougados M, van den Bosch F, et al. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study. Ann Rheum Dis. 2015;74(1):52-9.

116. Gladman DD, Farewell VT. The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis. Multivariate relative risk model. Arthritis Rheum. 1995;38(6):845-50.

117. Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinture-Eguren T, Lopez-Lagunas I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2003;62(1):68-70.

118. Queiro R, Morante I, Cabezas I, Acasuso B. HLA-B27 and psoriatic disease: a modern view of an old relationship. Rheumatology (Oxford). 2016;55(2):221-9.

119. Generali E, Scire CA, Favalli EG, Selmi C. Biomarkers in psoriatic arthritis: a systematic literature review. Expert Rev Clin Immunol. 2016;12(6):651-60.

120. Mohan C, Assassi S. Biomarkers in rheumatic diseases: how can they facilitate diagnosis and assessment of disease activity? BMJ. 2015;351:h5079.

121. Wallis D, Haroon N, Ayearst R, Carty A, Inman RD. Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases? J Rheumatol. 2013;40(12):2038-41.

122. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. Arthritis Rheum. 2012;64(5):1388-98.

123. Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, Nash P, Ritchlin C, Taylor W. Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. Arthritis Rheum. 2004;50(1):24-35.
124. Punzi L, Pianon M, Rossini P, Schiavon F, Gambari PF. Clinical and laboratory manifestations of elderly onset psoriatic arthritis: a comparison with younger onset disease. Ann Rheum Dis. 1999;58(4):226-9.
125. Chiu YG, Shao T, Feng C, Mensah KA, Thullen M, Schwarz EM, et al. CD16 (FcRgammaIII) as a potential marker of osteoclast precursors in psoriatic arthritis. Arthritis Res Ther. 2010;12(1):R14.
126. Beygi S, Lajevardi V, Abedini R. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(6):700-11.
127. Chandran V. Soluble biomarkers may differentiate psoriasis from psoriatic arthritis. J Rheumatol Suppl. 2012;89:65-6.
128. Fitzgerald O, Chandran V. Update on biomarkers in psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. J Rheumatol. 2012;39(2):427-30.
129. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
130. Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):6-16.
131. Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(5):282-95.
132. Braun J, Bollow M, Seyrekbasan F, Haberle HJ, Eggens U, Mertz A, et al. Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondyloarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and followup by dynamic magnetic resonance imaging. J Rheumatol. 1996;23(4):659-64.
133. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Jr., Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2006;65(4):442-52.
134. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2011;70(6):896-904.
135. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with

early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):101-7.

136. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Arthritis Rheum. 2008;58(4):929-38.

137. Coxib, traditional NTC, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2013;382(9894):769-79.

138. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. Ann Rheum Dis. 2016;75(6):1152-60.

139. van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, van der Heijde D. 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(8):1388-96.

140. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. Ann Rheum Dis. 2012;71(1):4-12.

141. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EM, FitzGerald O, Winthrop K, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2012;71(3):319-26.

142. Eppeland SG, Diamantopoulos AP, Soldal DM, Haugeberg G. Short term in-patient rehabilitation in axial spondyloarthritis - the results of a 2-week program performed in daily clinical practice. BMC Res Notes. 2013;6:185.

143. Staalesen Strumse YA, Nordvag BY, Stanghelle JK, Roisland M, Winther A, Pajunen PA, et al. Efficacy of rehabilitation for patients with ankylosing spondylitis: comparison of a four-week rehabilitation programme in a Mediterranean and a Norwegian setting. J Rehabil Med. 2011;43(6):534-42.

144. Masiero S, Bonaldo L, Pigatto M, Lo Nigro A, Ramonda R, Punzi L. Rehabilitation treatment in patients with ankylosing spondylitis stabilized with tumor necrosis factor inhibitor therapy: a randomized controlled trial. J Rheumatol. 2011;38(7):1335-42.

145. Caso F, Costa L, Del Puente A, Di Minno MN, Lupoli G, Scarpa R, et al. Pharmacological treatment of spondyloarthritis: exploring the effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, traditional disease-modifying antirheumatic drugs and biological therapies. Ther Adv Chronic Dis. 2015;6(6):328-38.
146. Olivieri I, Cantini F, Castiglione F, Felice C, Gionchetti P, Orlando A, et al. Italian Expert Panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. Autoimmun Rev. 2014;13(8):822-30.
147. Wagener P, Zeidler H, Eckert G, Deicher H. Increased frequency of HLA-Bw35 CREG antigens in HLA-B27 negative ankylosing spondylitis. Br J Rheumatol. 1983;22(4 Suppl 2):134-5.
148. Wei JC, Tsai WC, Lin HS, Tsai CY, Chou CT. HLA-B60 and B61 are strongly associated with ankylosing spondylitis in HLA-B27-negative Taiwan Chinese patients. Rheumatology (Oxford). 2004;43(7):839-42.
149. Parasannanavar DJ, Rajadhyaksha A, Ghosh K. Role of hla-B alleles and clinical presentation of b27 negative spondyloarthritis patients from mumbai, Western India. Autoimmune Dis. 2014;2014:327315.
150. Vargas-Alarcon G, Londono JD, Hernandez-Pacheco G, Pacheco-Tena C, Castillo E, Cardiel MH, et al. Effect of HLA-B and HLA-DR genes on susceptibility to and severity of spondyloarthropathies in Mexican patients. Ann Rheum Dis. 2002;61(8):714-7.
151. Londono J, Santos AM, Pena P, Calvo E, Espinosa LR, Reveille JD, et al. Analysis of HLA-B15 and HLA-B27 in spondyloarthritis with peripheral and axial clinical patterns. BMJ Open. 2015;5(11):e009092.
152. del Rio-Martinez P, Navarro-Compan V, Diaz-Miguel C, Almodovar R, Mulero J, De Miguel E, et al. Similarities and differences between patients fulfilling axial and peripheral ASAS criteria for spondyloarthritis: Results from the Esperanza Cohort. Semin Arthritis Rheum. 2016;45(4):400-3.

8. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Cilj ovog istraživanja bio je ispitati klinička obilježja, laboratorijske parametre i primijenjenu terapiju u HLA-B35 pozitivnih bolesnika sa spondiloartritisom u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

METODE: Istraživanje je obuhvatilo 64 bolesnika s HLA-B35 pozitivnim spondiloartritisom u razdoblju od početka 2005. godine do kraja 2015. godine. Podatci su prikupljeni iz ambulanti, stacionara i dnevne bolnice Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split. Bolesnici su uključeni u istraživanje na temelju ASAS klasifikacijskih kriterija za aksijalni ili periferni spondiloartritis.

REZULTATI: Omjer žena i muškaraca bio je 4,82. 68,7% bolesnika imalo je aksijalne manifestacije, a 90,6% periferne. Zahvaćenost oka javila se kod 14,1% bolesnika, a kože i adneksa u 20,3%. Niti jedan bolesnik nije imao upalnu bolest crijeva. 15,6% bolesnika bili su HLA-B27 pozitivni. Laboratorijske vrijednosti CRP i SE nisu se značajno razlikovale između bolesnika s aksijalnim i perifernim manifestacijama. NSAR je koristilo 81,2% bolesnika, DMARD 75%, fizikalnu terapiju 48,4%, sistemske glukokortikoide 29,7%, NSAR primijenjene lokalno 25% te glukokortikoide primijenjene lokalno 4,7% bolesnika.

ZAKLJUČCI: Značajan udio bolesnika imao je aksijalne i periferne manifestacije. Zastupljenost izvanzglobnih manifestacija bila je niska. Malen je udio bolesnika s pozitivnim HLA-B27 antigenom. Najčešće korištena terapija bili su NSAR.

9. SUMMARY

DIPLOMA THESIS TITLE: Clinical presentation of patients with HLA-B35 positive spondyloarthritides in Split-Dalmatia County for the period from 2005 to 2015.

OBJECTIVES: The aim of this study was to assess clinical features, laboratory parameters and treatment of the patients with HLA-B35 positive spondyoarthritides in Split-Dalmatia County.

METHODS: The study included 64 patients with HLA-B35 positive spondyloarthritis. The data were collected from archives of the Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University Hospital Split for the period from January 2005 to December 2015. All patients were evaluated by the ASAS classification criteria for the axial or peripheral spondyloarthritis.

RESULTS: A female predominance with a female/male ratio of 4,82/1 was documented. 68,7% of patients exhibited axial manifestations of the disease, while 90,6% had peripheral manifestations. 14,1% of the 64 patients showed eye involvement and 20,3% skin involvement. Not a single patient had inflammatory bowel disease. 15,6% of patients were HLA-B27 positive. The difference in laboratory values of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate was not statistically significant between the patients who exhibited axial and peripheral involvement. NSAIDs were used by 81,2% of patients included in the study, followed by DMARDs 75%, physical therapy 48,4%, systemic glucocorticoids 29,7%, topical NSAIDs 25% and glucocorticoid injections 4,7%.

CONCLUSION: Our data suggest that there is a significant proportion of patients having axial and peripheral manifestations among HLA-B35 positive patients with spondyloarthritis. On the other hand only small number of patients showed extraarticular involvement. Also, the frequency of concomitant HLA-B27 positivity was low. The most common treatment were NSAIDs.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

IME I PREZIME: Zrinka Nikolić

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 13.03.1992., Split, Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: Marina Getaldića 14, 21000 Split, Hrvatska

E-ADRESA: zrinka.nikolic@gmail.com

OBRAZOVANJE

1998.-2006. Osnovna škola „Split 3“, Split

2006.-2010. III. gimnazija, Split

2010. → Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno služenje engleskim jezikom

Poznavanje talijanskog jezika

Vozač B kategorije

OSTALE AKTIVNOSTI

Članica Međunarodne udruge studenata medicine IFMSA Croatia

Kolovoz 2015. - profesionalna IFMSA razmjena studenata, Odjel interne medicine, University Hospitals Leuven, Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgija