

# Klinička i radiološka obilježja osoba oboljelih od HLA-B\*35 nediferenciranog spondiloartritisa

---

Šošo, Daniela

Doctoral thesis / Disertacija

2022

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:565457>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-07**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Daniela Šošo**

**KLINIČKA I RADIOLOŠKA OBILJEŽJA OSOBA OBOLJELIH OD HLA-B\*35  
NEDIFERENCIRANOG SPONDILOARTRITISA**

**Doktorski rad**

**Akadska godina: 2020/2021**

**Mentor:**

**Daniela Marasović Krstulović**

**U Splitu, 2021.**

## **ZAHVALA**

Veliko hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci.

Veliko hvala mentorici doc.dr.sc. Danieli Marasović Krstulović na ukazanom povjerenju, dragocjenom vremenu koje mi je posvetila i velikoj stručnoj pomoći.

## SADRŽAJ

<b>1.</b>	<b>UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1.	Definicija spondiloartritisa.....	1
1.2.	Povijesni pregled.....	1
1.3.	Epidemiologija spondiloartritisa.....	2
1.4.	Etiologija spondiloartritisa.....	3
1.4.1.	Genetski čimbenici.....	3
1.4.1.1.	HLA sustav.....	3
1.4.1.2.	Geni izvan HLA sustava.....	4
1.4.2.	Mikrobiološki čimbenici i imunopatogeneza.....	6
1.4.3.	Ostali čimbenici.....	7
1.5.	Patogeneza spondiloartritisa.....	7
1.5.1.	Kanonske i ne-kanonske teorije.....	7
1.5.2.	Upala.....	15
1.6.	Klinička slika spondiloartritisa.....	15
1.6.1.	Upalna križobolja.....	16
1.6.2.	Artritis.....	18
1.6.3.	Daktilitis.....	19
1.6.4.	Entezitis.....	19
1.6.5.	Uveitis.....	19
1.6.6.	Cauda equina sindrom.....	20
1.6.7.	Kardiološke, pulmološke i bubrežne manifestacije.....	20
1.6.8.	Gastrointestinalne manifestacije.....	20
1.6.9.	Dermatološke manifestacije.....	20
1.6.10.	Komorbidity.....	21
1.7.	Dijagnostika spondiloartritisa.....	21

1.7.1.	Laboratorijske pretrage.....	21
1.7.2.	Radiološke metode.....	21
1.7.3.	Klasifikacijski kriteriji.....	22
1.8.	Liječenje spondiloartritisa.....	25
1.8.1.	NSAID.....	25
1.8.2.	Glukokortikoidi.....	25
1.8.3.	DMARD.....	26
1.8.4.	Kirurško liječenje.....	27
1.8.5.	Nefarmakološko liječenje.....	28
<b>2.</b>	<b>CILJ RADA I HIPOTEZE.....</b>	<b>29</b>
2.1.	Ciljevi istraživanja.....	29
2.2.	Hipoteze.....	30
<b>3.</b>	<b>ISPITANICI I POSTUPCI.....</b>	<b>31</b>
3.1.	Ispitanici .....	31
3.2.	Postupci.....	31
3.2.1.	HLA tipizacija.....	31
3.2.2.	MR.....	32
3.2.3.	UZV.....	32
3.3.	3.3. Statistička raščlamba .....	32
<b>4.</b>	<b>REZULTATI .....</b>	<b>34</b>
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA .....</b>	<b>48</b>
5.1.	HLA-B*35 kao mogući uzrok spondiloartritisa.....	48
5.2.	Ograničenja istraživanja.....	51
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČAK .....</b>	<b>52</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURA .....</b>	<b>53</b>
<b>8.</b>	<b>SAŽETAK .....</b>	<b>71</b>

<b>9.</b>	SUMMARY .....	72
<b>10.</b>	ŽIVOTOPIS .....	73
<b>11.</b>	DODATAK.....	74

## Popis kratica

ACR	Američko reumatološko društvo ( <i>engl. American College of Rheumatology</i> )
ANA	antinuklearna protutijela
anti-CCP	protutijela na cikličke citrulinirane proteine ( <i>engl. anty-cyclic citrullinated peptide</i> )
AS	ankilozantni spondilitis
ASAS	Međunarodno društvo za procjenu ankilozantnog spondilitisa ( <i>engl. Ankylosing Spondylitis Assessment Study International Society</i> )
ASDAS –CRP	indeks aktivnosti bolesti za AS koji uključuje C-reaktivni protein ( <i>engl. AS D Disease Activity Score-C Reactive Protein</i> )
axSpA	aksijalni oblik spondiloartritisa
BASDAI	Bath indeks aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis ( <i>engl. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> )
BASFI	Bath funkcionalni indeks za ankilozantni spondilitis ( <i>engl. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> )
BASMI	Bath metrološki indeks za ankilozantni spondilitis ( <i>engl. Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Indeks</i> )
BCL2	B-stanični limfom2 gen ( <i>engl. B-Cell Lymphoma-2</i> )
bDMARD	biološki bolest modificirajući lijekovi ( <i>engl. biologic disease modifying anti-rheumatic drugs</i> )
cAMP	ciklički adenozin monofosfat
CD	stanični diferencijacijski antigen ( <i>engl. cluster of differentiation</i> )
COPII	kompleks oblagajućih proteina II ( <i>engl. coat protein complex II</i> )
COX-2	enzim ciklooksigenaza 2
csDMARD	konvencionalni sintetski bolest modificirajući lijekovi ( <i>engl. conventional synthetic DMARD</i> )
CT	kompjuterska tomografija ( <i>engl. computed tomography</i> )
DAS28CRP	razina aktivnosti bolesti 28 zglobova CRP ( <i>engl. Disease Activity Score 28 CRP</i> )
DAS28ESR	razina aktivnosti bolesti 28 zglobova sedimentacija eritrocita ( <i>engl. Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate</i> )
DHEAS	hormon dehidroepiandrosteron sulfat
DIP	distalni interfalangelani zglobovi

DKK-1	Dickkoph-1 protein
DKK1	Dickkopf1 gen
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
EDEM	proteini nalik $\alpha$ -manozidazi koji pospješuju ERAD proces ( <i>engl. ERAD-enhancing <math>\alpha</math>-mannosidase-like proteins</i> )
EDTA	etilidiamintetraoctena kiselina ( <i>engl. ethylenediamine tetraacetic acid</i> )
ESSG	Europsko društvo za spondioartropatije ( <i>engl. European Spondyloarthropathies Study Group</i> )
ER	endoplazmatski retinakulum
ERAD	proces degradacije proteina vezana za ER ( <i>engl. endoplasm reticulum-associated protein degradation</i> )
ERAP1	gen za aminopeptidazu 1 endoplazmatskog retikuluma ( <i>engl. Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1</i> )
EULAR	Europska liga za borbu protiv reumatizma ( <i>engl. European League Against Rheumatism</i> )
FM	fibromialgija
FOXP3	nuklearni transkripcijski faktor T regulatornih stanica ( <i>engl. forkhead box protein P3</i> )
GATA-3	nuklearni transkripcijski faktor Th2 stanica
GK	glukokortikoidi
GWAS	cjelogenomske asocijacijske studije ( <i>engl. genom-wide association studies</i> )
HLA	sustav humanog leukocitnog antigena ( <i>engl. human leukocyte antigen</i> )
HPA	hipotalamo-hipofizna-adrenalna osovina
IBD	upalna bolest crijeva ( <i>engl. Inflammatory Bowel Disease</i> )
IBP	upalna križobolja ( <i>engl. inflammatory back pain</i> )
IFN $\gamma$	interferon $\gamma$
IL	interelukin
IL-23p19	podjedinica receptora IL-23R peptid 19
IL23R	Interleukin 23 Receptor gen
IL-23R	interleukin 23 receptor
JAK	jakus kinaza
JAK2	Janus Kinaza 2 gen ( <i>engl. Janus Kinase 2</i> )
Kb	kilobaza



KIR3DL2	receptori ubojice nalik imunoglobulinima ( <i>engl. killer immunoglobulin-like receptor DL2</i> )
KV	kardiovaskularne
LH	luteinizirajući hormon
MAIT	mukozne nepromjenjive stanice ( <i>engl. mucosal associated invariant cells</i> )
MASES	Maastricht entezitis indeks za AS ( <i>engl. Maastricht AS Enthesitis Score</i> )
MCP	metakarpofalangealni
MEI	Mandel entezitis indeks ( <i>engl. Mandel Enthesitis Index</i> )
MHC	glavni sustav tkivne podudarnosti ( <i>engl. Major Histocompatibility Complex</i> )
MR	magnetska rezonanca
mRNA	glasnička ribonukleinska kiselina ( <i>engl. messenger ribonucleic acid</i> )
ND	nije definirano
NK	prirodni ubojice ( <i>engl. natural killer</i> )
NSAID	nesteroidni protuupalni lijekovi ( <i>engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs</i> )
nsSNPs	nesinoniman polimorfizam pojedinačnog nukleotida ( <i>engl nonsynonymous single nucleotide polymorphisms</i> )
OMERACT	Inicijativa za izlazne mjere i metodologiju mjerenja u reumatologiji ( <i>engl. Outcome Measures in Rheumatology</i> )
PCR	lančana reakcija polimerazom ( <i>engl. polymerase chain reaction</i> )
PCR-SSO	lančana reakcija polimerazom primjenom oligonukleotidnih probe specifičnih za određenu sekvencu ( <i>engl. sequence-specific oligonucleotid</i> )
PCR-SSP	lančana reakcija polimerazom primjenom početnica specifičnih za određenu sekvencu ( <i>engl. sequence-specific primers</i> )
PDE4	enzim fosfodiesteraza 4
PD	<i>engl. power doppler</i>
PD	gustoća protona ( <i>engl. proton density</i> )
PIP	proksimalni interfalangealni
RANKL	aktivator receptora jezgrinog faktora kappa-B ligand ( <i>engl. receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand</i> )
ReA	reaktivni artritis
RF	reumatoidni faktor
RoR- $\gamma$ t	nuklearni transkripcijski faktor Th17 stanica ( <i>engl. retinoic acid-related orphan Receptor <math>\gamma</math>t</i> )
RTG	rendgen

RUNX3	gen transkripcijski faktor 3 vezan za žgoljavca ( <i>engl. runt-related transcription factor 3</i> )
SD	standardna devijacija
SE	sedimentacija eritrocita
SEI	Stoke entezitis indeks ( <i>engl. Stoke Enthesitis Index</i> )
SF-36	indeks kvalitete života ( <i>engl. Short Form 36</i> )
SI	sakroilijakalni zglobovi
SpA	spondiloartritis
Spp	više vrsta ( <i>engl. several species</i> )
STAT3	signalni transduktor i aktivator transkripcije gen ( <i>engl. Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i> )
STIR	sekvenca osjetljiva na vodu dok je signal masti suprimiran ( <i>engl. Short Tau Inversion Recovery</i> )
TAP	transporter vezan za procesuiranje antigena ( <i>engl. transporter associated with antigen processing</i> )
T-BET	nuklearni transkripcijski faktor Th1 stanica ( <i>engl. T-cell-Specific T-Box Transcription Factor</i> )
Tg	transgeni
TGF- $\beta$	transformirajući faktor rasta beta gen ( <i>engl. Transforming Growth Factor Beta</i> )
Th	pomoćnički T limfociti ( <i>engl. helper T lymphocyte</i> )
TNF $\alpha$	čimbenik tumorske nekroze ( <i>engl. tumor necrosis factor</i> )
Tregs	regulatorne T stanice ( <i>engl. regulatory T cells</i> )
tsDMARD	ciljani sintetički DMARD ( <i>engl. targeted synthetic DMARD</i> )
TYK2	tirozin kinaza 2 ( <i>engl. Tyrosin Kinase 2</i> )
UPR	odgovor razmotavanja proteina ( <i>engl. unfolded protein response</i> )
UZV	ultrazvuk

## 1. UVOD

### 1.1. Definicija spondiloartritisa

Spondiloartritisi (SpA) su heterogena grupa kroničnih, međusobno povezanih upalnih reumatskih bolesti. Na temelju prisustva slijedećih obilježja kod bolesnika oboljelih od SpA: HLA-B\*27 gena (sustav humanog leukocitnog antigena, engl. *human leukocyte antigen*; HLA), psorijaze, upalne bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease*; IBD), prethodne crijevne ili urogenitalne infekcije koja nije uzrokovana gonokokima te početka bolesti (prije ili poslije 18. godine života), u SpA grupi razlikujemo: ankilozantni spondilitis (AS) kao prototip bolesti, psorijatični SpA (PsA), SpA vezan za IBD, reaktivni (ReA) i juvenilni SpA (1). Oblike bolesti koji ne ispunjavaju dijagnostičke kriterije navedenih podgrupa ubrajamo u grupu nediferenciranih SpA (2-4). Ove bolesti se često nazivaju i seronegativni SpA zahvaljujući odsustvu reumatoidnog faktora (RF). Klinički tijek bolesti može biti vrlo različit, od vrlo blagih do teških i destruktivnih oblika koji mogu dovesti do značajne razine onesposobljenosti i invaliditeta. Etiologija SpA nije u potpunosti poznata no smatra se da genetski, imunološki i mikrobiološki čimbenici igraju glavnu ulogu. Razvoju bolesti može pridonijeti i manjak nekih hormona i vitamina.

### 1.2. Povijesni pregled

Najraniji dokazi postojanja SpA, odnosno AS kao prototipa bolesti, datiraju iz drevnog Egipta. Paleopatološke analize kostura 5000 godina starih mumificiranih faraona pokazale su spinalne sindezmofoze i kralježnice nalik drvu bambusa (5). Prvi publicirani slučaj u medicinskoj literaturi objavio je Realdo Colombo na Sveučilištu u Padovi koji je opisao dva kostura s promjenama na kralježnici vrlo nalik promjenama koje nastaju u AS. Bywaters je ovo nazvao "fosilnim stadijem" u povijesnom razvoju AS (6). Nekolicina drugih autora opisala je slične promjene na srednjovjekovnim kosturima ali prvi definitivni opis AS pripisuje se Bernardu Connoru, irskom liječniku koji je opisao muški kostur sa kompletnom koštanom fuzijom od prsnog koša i grudne kralježnice do križne kosti. U svojoj tezi 1691.g. pretpostavio je da je osoba imala poteškoće prilikom disanja zbog okoštavanja kostohondralnih i kostovertebralnih spojeva kao i poteškoće prilikom rotiranja i pregibanja kralježnice zbog spinalne fuzije (7). Vladimir von Bekhterev, ruski neurolog opisao je 1893. godine tri bolesnika i zaključio da kronični upalni proces koji se događa na kralješcima

dovodi do rigiditeta, koštane fuzije i mijelopatije ta da je vjerojatno nasljedan. Adolph Strümpell (1897) i Pierre Marie (1898), neurolozi iz Njemačke i Francuske opisali su još slučajeva i okarakterizirali su ih kao primarno reumatološke bolesti. Iz ovih razloga AS se tada nazivao, a i danas se naziva u nekim dijelovima svijeta Morbus Bechterew (translacija od Bekhterev) ili Morbus Marie-Strümpell Disease (6). Radiološke promjene kod bolesnika s AS opisane su početkom 20. stoljeća od strane Forestiera, Scotta, Krebsa i drugih autora. Uočene su promjene na sakroilijakalnim (SI) zglobovima u ranom tijeku bolesti kao i formiranje sindezmodita na kralježnici u kasnijem tijeku (8, 9). Razvoj radiologije omogućio je postavljanje dijagnoze prije nego li nastane ozbiljna ankiloza. Tada su mnogi reumatolozi vjerovali da su te bolesti klinička podgrupa reumatoidnog artritisa (RA) koje primarno zahvaćaju kralježnicu, a povremeno im se kao okidač javlja psorijaza, kolitis ili uretritis. Unatoč ovom vjerovanju, značajne radiološke razlike u odnosu na RA i nedostatak RF-a doveli su do odvajanja ovih bolesti u zasebnu kategoriju seronegativnog artritisa. U prvoj polovici 20. stoljeća zračenje se široko koristilo za liječenje AS, ali je napušteno radi mogućnosti javljanja sekundarnih malignih bolesti (10). Studije praćenja 14 000 bolesnika u Ujedinjenom Kraljevstvu koji su primili barem jednu dozu zračenja pokazala je tri puta veću smrtnost od leukemije i povećanje od 28% od drugih malignih bolesti u usporedbi sa općom populacijom (11-13). Do 1950. g. razlikovanje ovih bolesti od RA je postalo neosporno, a njihova povezanost sa drugim oblicima seronegativnog artritisa sve se više prepoznaje. Marche (1954) i Oates (1959) sugerirali su povezanost AS i Reiterovog sindroma (danas ReA) dok je Amor zaključio da postoji zajedničko genetsko podrijetlo ove dvije bolesti nakon što je uočio učestali razvoj AS u bolesnika sa Reiterovim sindromom (14). Potom su Moll i Wright predložili prvotnu klasifikaciju za psorijatični artritis i zajednički koncept za grupu srodnih seronegativnih artritisa koji su uključivali AS, PsA, ReA, intestinalne artropatije i Behçetov sindrom (15). Ova grupa, nazvana spondiloartropatije, dijelila je zajedničke odlike uključujući odsustvo RF-a i reumatoidnih čvorića, obiteljsku agregaciju i zajedničke kliničke odlike kao što su psorijaza, uveitis, konjunktivitis, crijevnu upalu i genitourinarne infekcije. Iako je obiteljska sklonost bila opisana u 19. stoljeću a genetska povezanost pretpostavljena, tek je 1973.g. od strane dvije neovisne grupe opisana povezanost AS sa HLA-B\*27 genom (16,17). Ta povezanost je jedna od najjačih genetskih povezanosti ikad opisanih u poligenim bolestima. Studije koje su potom uslijedile pokazale su povezanost HLA-B\*27 gena i sa ReA i PsA. Koncept SpA se potom uvodi u klasifikacijske kriterije ovih bolesti i u kliničku praksu. Posljednja dva desetljeća dolazi do značajnih pozitivnih promjena u životima ovih bolesnika zahvaljujući velikim genskim studijama,

napretku u slikovnoj dijagnostici, razumijevanju imunoloških procesa i razvoju novih i učinkovitih terapijskih modaliteta koji su do tada uglavnom bili ograničeni na nesteroidne protuupalne lijekove (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*: NSAID) i fizioterapijske modalitete.

### 1.3. Epidemiologija spondiloartritisa

Procjenjuje se da prevalencija SpA u bijelaca iznosi između 0,5% i 2%. Prevalencija varira između različitih etničkih grupa, viša je u bijelaca i nekih skupina američkih urođenika, a niža u Afroamerikanaca i Azijaca. AS je najčešća bolest iz skupine SpA. Prevalencija AS ide paralelno s prevalencijom HLA-B\*27. Osam posto zdrave bijele populacije je HLA-B\*27 pozitivno, a samo će mali udio HLA-B\*27 pozitivnih osoba razviti AS (<5%). Gotovo 92% bijele populacije oboljele od AS je HLA-B\*27 pozitivno, a samo 50% Afroamerikanaca oboljelih od AS su nositelji HLA-B\*27 gena (18). Bolesnici sa PsA, ReA i SpA vezanim za IBD su u oko 60% slučajeva HLA-B\*27 pozitivni (19). Stopa podudarnosti u jednojajčanih blizanaca iznosi 63% u usporedbi sa 23% kod dvojajčanih. U rođaka u prvom koljenu stopa podudarnosti iznosi 8,2%, u drugom 1% a u trećem 0,7% (20). Također, rizik obolijevanja je 6-16 puta veći u HLA-B\*27 pozitivnih rođaka u prvom koljenu bolesnika sa AS u usporedbi sa rizikom kod HLA-B\*27 pozitivnih osoba u općoj populaciji. Šansa da HLA-B\*27 pozitivna osoba oboli od AS iznosi 1-5%, a povećava se 15-20% u slučaju da osoba ima rođaka u prvom koljenu oboljelog od AS. Relativni rizik da HLA-B\*27 pozitivna osoba oboli od AS ukoliko ima rođaka u prvom koljenu oboljelog od AS je 94, u drugom koljenu 25, a u trećem 4 (21). SpA je češći u osoba muškog spola, omjer između muškaraca i žena iznosi od 2:1 do 3:1 (17), ali je incidencija ne-radiografskog oblika bolesti slična između oba spola (22). Nije jasno zbog čega muškarci razvijaju češće AS. Srednja dob početka simptoma je 26 godina života i uglavnom se prezentira od kasne adolescentske dobi do oko 40. godine života. Često postoji značajan odmak između početka bolesti i postavljanja dijagnoze osobito u HLA-B\*27 negativnih osoba. Ukoliko bolesnik ima upalnu križobolju ili pozitivnu obiteljsku anamnezu taj odmak postaje kraći.

### 1.4. Etiologija spondiloartritisa

Etiologija SpA je još uvijek uglavnom nepoznata, ali se smatra da uzrok leži u složenoj interakciji genetskih, imunoloških, mikrobioloških i endokrinih čimbenika.

#### **1.4.1. Genetski čimbenici**

##### **1.4.1.1. HLA sustav**

Činjenice da se AS javlja češće unutar obitelji, da su šanse za obolijevanje HLA-B\*27 pozitivnih osoba povećavaju ako imaju bližeg rođaka oboljelog od AS i da se šanse smanjuju u daljnjih rođaka, prve su pobudile sumnju da se radi o bolesti koja ima genetski rizični faktor i da je bolest barem oligogenska (<10 gena). Prvi identificirani genetski čimbenik bio je HLA-B\*27 gen (16, 17) koji pripada skupini gena koji kodiraju antigene tkivne podudarnosti. Ti geni spadaju u klasu I MHC sustava (glavni sustav tkivne podudarnosti, engl. *Major Histocompatibility Complex*; MHC). MHC sustav je veliki lokus na deoksiribonukleinskoj kiselini (DNK) molekuli 6. kromosoma kralježnjaka i sastoji se od tri podgrupe: klasa I, II i III. Geni MHC klase I kodiraju HLA-A, HLA-B i HLA-C antigene predočavaju se na svim stanicama sa jezgrom i trombocitima. Epitopi ovih antigena prezentiraju se T staničnim receptorima na površini citotoksičnih T limfocita (23). Ovaj sustav dobio je ovakav naziv jer je otkriven u studiji o tkivnoj podudarnosti tijekom transplantacije organa. Obiteljsko pojavljivanje ovih bolesti davno je prepoznato, ali sve dok studije na blizancima nisu bile izvedene nije bilo jasno koliki utjecaj imaju genetski, a koliki okolišni čimbenici. Iz studija na blizancima procijenilo se da je nasljeđivanje odgovorno za oko 90% šanse da se bolest razvije i da udio HLA-B\*27 gena u sveukupnom genetskom riziku iznosi oko 30% (23, 24). Dakle, HLA-B\*27 je najvažniji samostalni gen, ali ipak ne pridonosi previše u ukupnom genetskom riziku. Do sada je više od 160 alela HLA-B\*27 gena opisano. HLA-B\*2705 (kod bijelaca), \*2707, \*2708 i \*2710 aleli su povezani sa razvojem bolesti (24). Osim ovih, i neki drugi aleli su nađeni u bolesnika sa AS, kao što su \*2702 (mediteranska populacija), \*2703 i \*2704 (kineska populacija) te \*2706, \* 2714, \*2715 i \*2719. Osim za HLA-B\*27, utvrđena je povezanost i nekih drugih HLA alela sa AS u osoba u istočnom dijelu azijskog kontinenta, kao na primjer sa: HLA-A\*02, HLA-B\*13, HLA-B\*40, HLA-B\*47, HLA-DRB1\*0103 i HLA-C\*1502. S druge strane, HLA-B\*7 ima protektivnu ulogu u razvoju bolesti, a aleli \*2706 i \*2709 ne predisponiraju razvoj bolest (25). Povezanost između HLA-B\*27 i AS tumači se sekvencom aminokiselina na poziciji 97

koja leži u C/F džepu žlijeba B koji veže peptide. Naime, neke nedavne genetske studije koje su uključile tisuće bolesnika sa AS i kontrolnih ispitanika sugerirale su da bi sekvenca aminokiselina na poziciji 97 u HLA- B\*27 molekuli mogle biti od ključne važnosti za razvoj AS (26). Izmjene na ostatku ove aminokiseline mogu izmijeniti ekspresiju slobodnih teških lanaca HLA-B27 molekule. Smatra se da je uzrok tomu drugačiji sastav aminokiselina u B žlijebu mjesta koje veže antigene mijenjajući tako afinitet peptida koji se prezentiraju CD8+ (stanični diferencijacijski antigen, engl. *cluster of differentiation*; CD) T limfocitima. Do sada, osim za HLA-B\*27, niti za jedan drugi gen HLA sustava nije dokazana tako jaka povezanost sa SpA. Neke studije su pokazale povećanu prevalenciju HLA-B\*60 u HLA-B\*27 negativnih bolesnika europskog i azijskog podrijetla (27). Neke studije su pokazale povezanost HLA-B\*08, HLA-B\*38, HLA-B\*39 i HLA-C\*0602 sa PsA (28), a neke su sugerirale povezanost HLA-B\*35 sa HLA-B\*27 negativnim AS (29, 30).

#### **1.4.1.2. Geni izvan HLA sustava i imunopatogeneza**

Upravo su podaci iz studija rađenih sa obiteljima i blizancima pokazali važnost lokusa izvan HLA sustava u predispoziciji za razvoj AS. Prve GWAS (cjelogenomske asocijacijske studije, engl. *genom-wide association studies*; GWAS) studije pokazale su dvanaest lokusa izvan MHC sustava u Europljana (31-33) i dva lokusa (HAPLN1-EDIL3 i ANO6) u Han Kineza (34). Zatim je 2013.g. studija testiranja gena sa imunološkom funkcijom na 10 000 bolesnika sa AS i 15 000 kontrola povećala listu gena izvan HLA sustava na 43 (31). Dio ovih gena povezan je sa tipom 3 imunološkog odgovora čije urođene i stečene efektorske stanice imaju nuklearni transkripcijski faktor RoR-  $\gamma$ t (engl. *retinoic-acid-related orphan receptor-  $\gamma$ t*) i proizvode protuupalne citokine iz porodice IL-17R (interleukin-17 receptor) Dva važna otkrića sugerirala su snažnu povezanost ERAP1 (aminopeptidaza 1 endoplazmatskog retikuluma, engl. *Endoplasmic Reticulum Amino-Peptidase 1*, ERAP1) i IL23R (Interleukin 23 Receptor) gena, odnosno njihovih varijanti nastalih procesom nsSNPs-om (nesinoniman polimorfizam pojedinačnog nukleotida, engl. *nonsynonymous single nucleotide polymorphisms*; nsSNPs) sa AS (35). Funkcija ERAP1, ali i ERAP2 gena je „uređivanje“, odnosno skraćivanje peptida prije ulaganja u nativnu HLA molekulu, bitnu za razvoj AS (36). Moguće je da i njihova funkcija „čišćenja“ protuupalnih citokina iz staničnih stijenki ima ulogu u razvoju AS. Interakcija između HLA-B\*27 i varijanti ERAP1 gena postala je očita, a varijante ERAP 1 i HLA gena utječu na rizik obolijevanja od AS samo u HLA-B\*27 pozitivnih osoba. Također je pokazana i interakcija između ERAP1 i gena u

drugim bolestima, na primjer sa HLA-Cw\*0602 u psorijazi (37) i HLA-B\*51 u Behçetovoj bolesti (38). Pokazana je i povezanost ERAP2 i Chronove bolesti (39). Ovakve zajedničke povezanosti barem djelomično razjašnjavaju paralelno pojavljivanje nekih bolesti sa AS. Vezano na ERAP2, studije koje su pokazale polimorfizam koji dovodi do gubitka ERAP2 ekspresije, nisu potvrdile da se posljedično javlja i promijenjena ekspresija HLA-B\*27 gena te ostaje za dokazati njegovu ulogu u razvoju ove bolesti. Drugo važno otkriće je bilo otkriće povezanosti gena uključenih u tzv. IL-23/IL-17A upalnu imunološku os (35) koje je snažno pokazalo da postoji citokinska disregulacija u etiologiji SpA, odnosno imunopatogenetska etiologija. Vrlo brzo su GWAS studije pokazale da je nekoliko IL17 alela faktor rizika za razvoj AS (33, 39). Ova dva citokina fiziološki su vezana jer je vezanje IL-23 na IL-23 receptor (IL-23R) CD4<sup>+</sup> Th limfocita (CD4<sup>+</sup> pomoćnički T limfociti, engl. CD4<sup>+</sup> *helper T lymphocyte*; CD4<sup>+</sup> Th) potrebno za diferencijaciju i ekspanziju Th17 stanica koje zatim postaju veliki proizvođači protuupalnog citokina IL-17A (40). Ovo otkriće bilo je prvi pravi dokaz povezanosti uključenosti Th17 limfocita u patogenezu AS. Osim polimorfizma IL17 gena, i polimorfizam IL23 gena kao i gena okolne regulatorne regije; TYK2 (tirozin kinaza 2, engl. *Tyrosin Kinase 2*, TYK2), IL12B (gena koji kodira IL-12p40 podjedinicu IL-23), IL6R i IL27 snažno je povezan sa rizikom razvoja AS, psorijaze i IBD-a (39). Što se tiče preklapanja s drugim imunološki posredovanim bolestima, najveće preklapanje pokazalo se s IBD (17 lokusa) pa iako se IBD razvija u najviše 10% bolesnika (41, 42), oko 60% njih ima histološki dokaz upale prilikom kolonoskopije odnosno mikroskopski oblik upale (43-45). Psorijaza se također javlja u oko 10-25% bolesnika sa AS (46) te se vjeruje da ove činjenice pokazuju da AS, IBD i psorijaza dijele istu patogenezu i to: IL-23 protuupalni citokinski put kodiran genima: IL23, IL12B, STAT3 (signalni transduktor i aktivator transkripcije, engl. *Signal Transducer and Activator of Transcription 3*; STAT 3), JAK2 (janus kinaza, engl. *Janus Kinase 2*; JAK) te MHC klasa 1 put kodiran genima: MHC, ERAP1 i ERAP2. GWAS studije izvedene u autoimunim bolestima pokazale su da postoji veliko preklapanje u lokusima rizičnim za razvoj nekih bolesti (pleiotropija) i da većina tih gena ima imunološku funkciju (31).

#### **1.4.2. Mikrobiološki čimbenici**

Osim genetske podloge i nekih zajedničkih imunopatogenetskih procesa, pretpostavlja se da i mikrobiološki čimbenici imaju ulogu u razvoju ove grupe bolesti. Crijevna upala i AS često su povezani, procjenjuje se da oko 60% bolesnika sa AS ima određen stupanj mikroskopske



upale u crijevu i da će oko 30% bolesnika sa IBD-om razviti periferni artritis ili aksijalne simptome. Važnost crijevnog mikrookruženja u patogenezi AS došla je do izražaja u studijama izvedenim na HLA-B\*27 transgeničnim (Tg) štakorima (47, 48). Ukoliko ovi štakori borave u probiotičkom okolišu razvit će bolest koja je nalik SpA. S druge strane, ukoliko se uzgoje u okolišu koji je u potpunosti bez mikroba, štakori neće razviti bolest (47). Zanimljivo je da je kolonizacija gastrointestinalnog trakta sa normalnom crijevnom florom, a naročito sa *Bacteroides* spp (engl. *several species*) sasvim dostatna da se pokrene upalni proces (48). Na temelju ovih činjenica pretpostavlja se da bi crijevo moglo biti prvo mjesto izloženosti antigenu nakon čega bi uslijedila aktivacija patoloških mehanizama. Više mikroorganizama smatra se mogućim okidačima bolesti. Neke studije su sugerirale da bi *Klebsiella pneumoniae* koja se ponaša kao oportunistički patogen mogla biti okidač autoimunog procesa u AS (49). Za nekoliko gastrointestinalnih i urogenitalnih patogenih mikroorganizama već duže vremena postoji jako uvjerenje da služe kao okidači HLA-B\*27 pozitivnog ReA kod ljudi uključujući *Campylobacter* spp, *Chlamydia* spp, *Salmonella* spp i *Shigella* spp. DNK ovih mikroorganizama nađena je PCR (lančana reakcija polimerazom, engl. *Polymerase chain reaction*; PCR) metodom u sinovijalnim stanicama i u sinovijalnoj tekućini kao i njihovi liposaharidi (50). Osim teorije da su neki mikroorganizmi kao takvi okidači bolesti u HLA-B\*27 pozitivnih osoba, smatra se da HLA-B\*27 sudjeluje i u oblikovanju samog mikrobioma. Naime, mikrobiom cekuma Lewis štakora transgenih za HLA-B\*27 i  $\beta$ 2-mikroglobulin pokazao je razlike u bakterijskim vrstama u odnosu na divlje štakore (51). Nedavno je izvedena studija koja je koristila 16S mikrobno sekvencioniranje da bi usporedila mikrobiome bioptata terminalnog ileuma devetorice bolesnika sa AS sa mikrobiomom terminalnog ileuma zdravih ispitanika.

Autori su našli značajno povećanje nekoliko bakterijskih obitelji u bolesnika sa AS (*Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Rikenellaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Bacteroidaceae*) i obilno smanjenje dvije obitelji bakterija (*Veillonellaceae* i *Prevotellaceae*) (52). Na osnovi ovih činjenica, bilo je razumno pretpostaviti da postoji imunološka osovina crijevo-zglob.

### 1.4.3. Ostali čimbenici

Već 1973.g. sugerirana je povezanost AS i hormona na osnovi činjenice da se AS razvija češće u muškaraca. Studija koja je uključila 22 muškarca s AS detektirala je smanjene razine testikularnog testosterona u rezervama, povišene razine luteinizirajućeg hormona (LH), blago povišenu razinu estradiola, a omjer estradiol/testosteron iznosio je 2:1 (53). Druga studija

pokazala je da žene sa AS imaju nižu razinu estradiola u odnosu na zdrave kontrole. Smatra se da nizak nivo spolnih hormona, osobito dehidroepiandrosteron sulfata (DHEAS) pridonosi gubitku kosti (54). Jedna je studija pokazala subkliničku glukokortikoidnu insuficijenciju i oštećenu hipotalamo-hipofiznu-adrenalnu (HPA) osovinu (55), a meta analize su sugerirale deficit vitamina D (56).

## **1.5. Patogeneza spondiloartritisa**

### **1.5.1. Kanonske i ne-kanonske teorije**

SpA je nasljedna autoimuna bolest u kojoj upalni proces u području enteza dovodi do erozija kosti, a zatim i do koštane proliferacije putem mehanizama o kojima se malo zna.

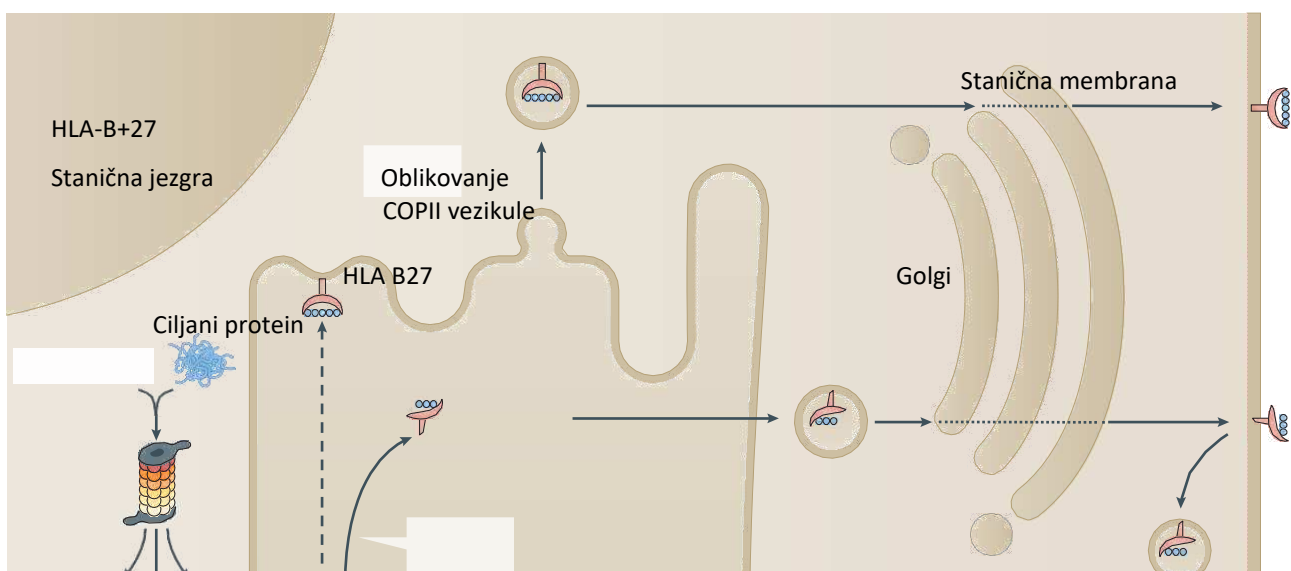
Postoji nekoliko teorija kojima se tumači patogeneza SpA. Ove teorije podijeljene su u dvije grupe; kanonsku „artrogenu peptidnu teoriju“ i ne-kanonske teorije koje uključuju: molekularnu mimikriju, nekonvencionalne oblike HLA-B27 antigena, mogućnost postojanja drugog gena vezanog za ovaj lokus koji bi bio povezan sa razvojem AS te mijenjanje mikrobioma osobe procesom intestinalne disbioze. U artrogenoj peptidnoj teoriji HLA-B27 antigen igra središnju ulogu u prezentaciji, za zglobove specifičnih peptida CD8<sup>+</sup> citotoksičnim T limfocitima. Smatra se da se određeni vlastiti ili okolišni peptidi vežu na HLA-B27 antigen te se na taj način aktiviraju CD8<sup>+</sup> stanice koje postaju autoreaktivne i koje zatim pokreću autoimuni proces. Međutim, većina peptida veže se za HLA-B2704 i HLA-B2705 antigene jasno povezane sa AS ali i za HLA-B2706 i HLA-B2709 koji se ne povezuju sa AS (57). Iako su Chlamydia – specifične CD8<sup>+</sup> stanice detektirane u zglobovima bolesnika oboljelih od Chlamydiom potaknutog ReA (58) još nijedan artrogeni peptid nije identificiran u bolesnika oboljelih od AS. Osim toga, u HLA-B\*27 Tg štakora AS se razvija u odsutnosti CD8<sup>+</sup> limfocita (59). Stoga su potrebna daljnja istraživanja koja bi potvrdila ili opovrgnula ovu teoriju.

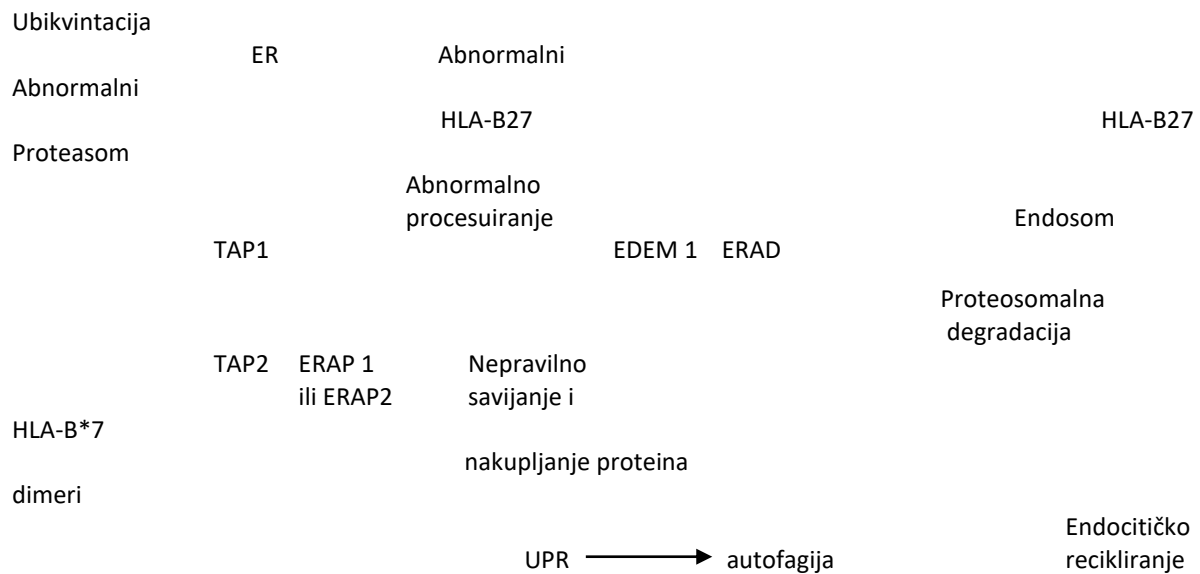
Ne-kanonskih teorija ima više. Prva od njih je teorija o molekularnoj mimikriji. Pretpostavlja se da bakterije koje uzrokuju SpA nose antigene komponente čija je aminokiselinska struktura ista kao u dijelu HLA-B27 antigena zbog čega može doći do ukrižene reakcije i aktivacije autoimunog procesa odnosno aktivacije CD8<sup>+</sup> citotoksičnih limfocita (60). Primjerice, Klebsiela pneumoniae dijeli strukturalnu sličnost sa specifičnim genetskim sekvencama u ljudi (61). Slično je pokazano i za dodekamer nastao od HLA-B27 antigena, prirodni ligand HLA-B27 antigena (62). Taj ligand ima istu genetsku sekvencu kao

i neke aritrogene bakterije, naročito *Chlamydia trachomatis*. Takva sekvenca pokazuje nam proces molekularne mimikrije njenih proteina. Druga ne-kanonska teorija proizlazi iz opservacije da postoje nepravilno savijeni oblici HLA-B27 molekule. U normalnim uvjetima HLA-B27 antigen sintetizira se u obliku slobodnih teških lanaca, savija se i nekovalentno veže za  $\beta$ 2-mikroglobulin i peptidni antigen te se kao trimolekularni kompleks transportira na površinu stanice (63). Transportira se Golgijevim aparatom putem COPII vezikula (kompleks oblagajućih proteina, engl. *coat protein complex*, COPII). Međutim, neki HLA-B27 antigeni pokazuju predispoziciju da se nepravilno saviju i nagomilavaju u endoplazmatskom retikulumu (ER) (64). Nakupljanje ovih oblika vodi do stresa ER-a i posljedične aktivacije UPR procesa (odgovor razmotavanja proteina engl. *unfolded protein response*, UPR) čiji je zadatak razgradnja nepravilno savijenih proteina i produkcija proupalnog citokina IL-23 u dendritičkim stanicama (63-67). Ovaj proces opisan je u transgeničnih HLA-B\*27 štakora kod kojih je nepravilno savijanje HLA-B27 u makrofagima dovelo do produkcije IL-23 citokima. IL-23 veže se na IL-23R na T stanicama i dovodi do proizvodnje drugog proupalnog citokina IL-17 (67). S druge strane, u bolesnika sa AS biopsije crijeva ili sinovije kao i analiza mononuklearnih stanica iz periferne krvi (tkivo SI i fasetnih zglobova nije lako dostupno) nisu pokazale aktivaciju UPR procesa (68). U tim stanicama pokazan je proces autofagije, intracelularni proces u makrofagima koji razgrađuje nepravilno savijene proteine i umiruće stanične organele u cilju produljenja života stanice (69). Smatra se da taj proces služi uklanjanju nepravilno savijenih HLA-B27 molekula. Poremećaj UPR-a i autofagije mogli bi rezultirati nakupljanjem nekonvencionalnih oblika HLA-B27 molekule i na taj način predisponirati razvoj AS. Kako je uloga UPR procesa i procesa autofagije specifična za tkivo, a analize nisu rađene u svim tkivima zbog otežane dostupnosti pojedinih, za sada se ne može reći sudjeluju li i u kolikoj mjeri ovi procesi u patogenezi bolesti. Moguće je da bi i poremećaj COPII vezikula mogao imati ulogu u razvoju AS. Kod nekih obitelji je pokazana mutacija gena SEC16A koji kodira transportni protein SEC16A (70). Transportni protein SEC16A je odgovoran za formiranje COPII vezikula koje prenose komplekse HLA-B27 i peptida od ER-a do Golgijeva aparata. Smatra se da bi mutacije ovog gena mogle biti uključene u abnormalnu prezentaciju antigena i pokretanje patološkog procesa. Upravo aleli HLA-B\*27 gena koji se povezuju sa AS pokazuju nisku stopu pravilnog savijanja u usporedbi sa alelima koji se ne povezuju sa razvojem bolesti. Smatra se kako sklonost nepravilnom savijanju nastaje zbog promjena u strukturi DNK molekule koje vjerojatno nastaju zbog prisustva cisteina na mjestu 67 (71). Također se kao posljedica stresa ER-a pokreće ERAD proces (degradacija proteina vezana za ER, engl.

*endoplasm reticulum-associated protein degradation*; ERAD) na čemu počiva slijedeća teorija (72). Pretpostavlja se kako inhibicija ovog procesa dovodi do formiranja dimera sastavljenih od nepravilno savijenih teških lanaca HLA-B27 molekule koji u sebi ne sadrže beta-2-mikroglobulin i kao takvi se transportiraju na površinu stanice gdje moguće mogu pokrenuti upalni proces (72).

Ovi teški lanci nađeni su u crijevu i sinovijalnom tkivu bolesnika sa AS i kod HLA-B\*27 Tg štakora (73). Nadalje, smatra se da u patogenezi AS sudjeluju ERAP1, a možda i ERAP2 gen. Funkcija enzima koji se nalaze u ER-u a koje kodiraju ovi geni je kraćenje peptida na dužinu od devet aminokiselina da bi mogle biti spremne za prezentaciju putem HLA-B27 molekule (74-76). Studije su pokazale da su protektivne varijante gena koji kodiraju ove enzime povezane sa smanjenom ekspresijom ERAP1 i ERAP2 enzima i posljedično smanjenom prezentacijom antigena na površini stanice (77). Smatra se da varijante enzima povezane sa AS usporavaju brzinu savijanja HLA-B27 antigena što može dovesti do pojačanog stresa ER-a i može utjecati na prezentaciju antigena ukoliko se promijeni proces kraćenja peptida, ali i na ekspresiju teških lanaca HLA-B27 molekule, peptidnu dimerizaciju i na nepravilno savijanje (78). ERAP1 se danas smatra drugim najjačim genetskim čimbenikom uz HLA-B\*27 za razvoj AS koji putem abnormalnih kompleksa HLA-B27 molekule i peptida aktiviraju imunološki proces važan za početak bolesti (79) (Slika 1).



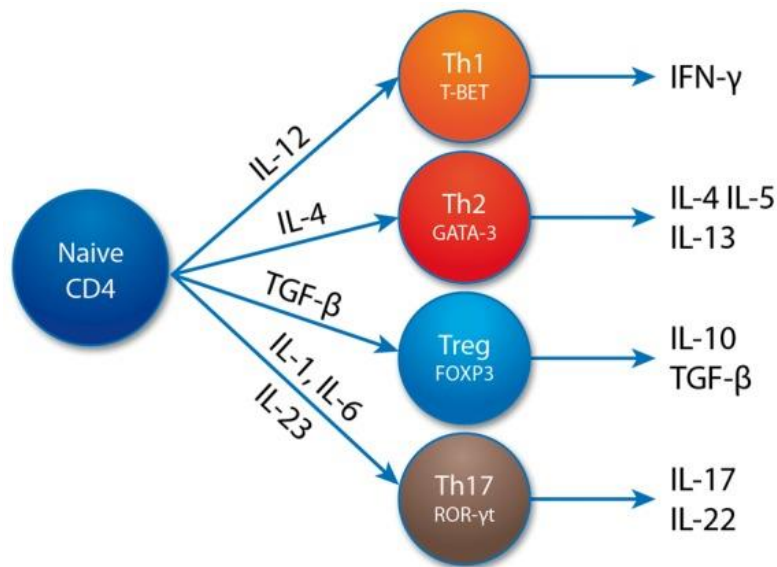


**Slika 1.** Procesuiranje i prezentacija antigena prilagođeno prema Ranganathan V, Gracey E. Pathogenesis of ankylosing spondylitis - recent advances and future directions. Nature reviews Rheumatology. 2017;13(6):359-67.

EDEM-protein1 nalik  $\alpha$ -manozidazi; ER-endoplazmatski retikulum; ERAD- degradacija proteina vezana za ER; ERAP1 i ERAP2-gen za aminopeptidazu 1 endoplazmatskog retikuluma; TAP1 i TAP2-transporteri povezani sa procesuiranjem antigena, UPR-odgovor razmotavanja proteina.

Ovakve aberantne forme navedenog kompleksa, kojim god ranije navedenim putem da su nastale, *in vitro* (*lat. na staklu*) mogu biti prepoznate od strane KIR3DL2 receptora (receptori ubojice nalik imunoglobulinima, engl. *killer immunoglobulin-like receptor*; KIR3DL2) s većim afinitetom nego klasični HLA-B\*27 heterotrimeri (80). KIR3DL2 receptori primarno se nalaze na površini NK (prirodnoubilačke, engl. *natural killer*, NK) stanica, ali se nalaze i na CD4<sup>+</sup>T limfocitima u perifernoj krvi. Potom se ovi T limfociti polariziraju prema Th17 fenotipu pojačanom ekspresijom transkripcijskog faktora RoR- $\gamma$ t. Također dolazi do pojačane ekspresije anti-apoptotičkog faktora BCL2 (B-stanični limfom-2 gen, engl. *B-Cell Lymphoma-2*; BCL2) koja dovodi do smanjene apoptoze ovih stanica. Te stanice potom proizvode velike količine drugog proupalnog citokina, IL-17A ali i TNF $\alpha$  (čimbenika tumorske nekroze, engl. *tumor necrosis factor*; TNF $\alpha$ ) i interferona  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) (81). HLA-B\*27 pozitivne osobe sa AS i HLA-B\*27 zdrave osobe imaju veći broj T limfocita na kojima se nalazi KIR3DL2 receptor (82). Ovaj opisani mehanizam je po prvi put povezo ekspresiju

HLA-B27 antigena na površini stanica i Th17 imunološki put. Naime, nakon selekcije u timusu CD4<sup>+</sup> T stanice bivaju puštene na periferiju kao naivne CD4<sup>+</sup> stanice gdje se potom diferenciraju u različite tipove efektorskih T stanica (Slika 2). Prve opisane efektorske T stanice bile su Th1 i Th2, svaka sa specifičnom produkcijom citokina. Zatim su opisane Tregs stanice (regulatorne T stanice, engl. *regulatory T cells*; Tregs) a podtip Th17 efektorskih T stanica opisan je 2005.g (83). Smatra se da je ključna funkcija ovih stanica obrana od ekstracelularnih bakterija i gljivičnih infekcija, a posredovana je citokinima kao što je IL-17A, IL-17F i IL22 i IL26 (84). Diferencijacija naivnih limfocita u Th17 limfocite kontrolirana je od strane STAT3 i STAT5 gena i posredovana je kombinacijom različitih citokina uključujući IL-1 $\beta$ , IL-6, TGF- $\beta$  i IL-23 (85,86). Ipak, IL-23 smatra se ključnim citokinom u ovom procesu jer pojačava ekspresiju transkripcijskog faktora RoR- $\gamma$ t (87). Značajna je i činjenica da postoji pojačana sinteza mRNA (glasnička ribonukleinska kiselina, engl. *messenger ribonucleic acid*; mRNA) za IL-23p19 proupalni citokin u terminalnom ileumu bolesnika s AS i Chronovom bolešću (88). Lokalni procesi u crijevima kao što je disbioza, mogu promijeniti upalnu os IL-17A/IL-23 direktno ili indirektno, mijenjajući crijevnu barijeru ili mikrobne metabolite. Ovi procesi mogu zatim inducirati gubitak tolerancije i/ili povećati proizvodnju proupalnih citokina te tako utjecati na početak AS u osoba sa predispozicijom za tu bolest. Neke nedavne studije pokazale su da se ovaj proces diferencijacije Th17 može regulirati hipoksijom (89) te nekim dijetalnim i okolišnim faktorima (90).



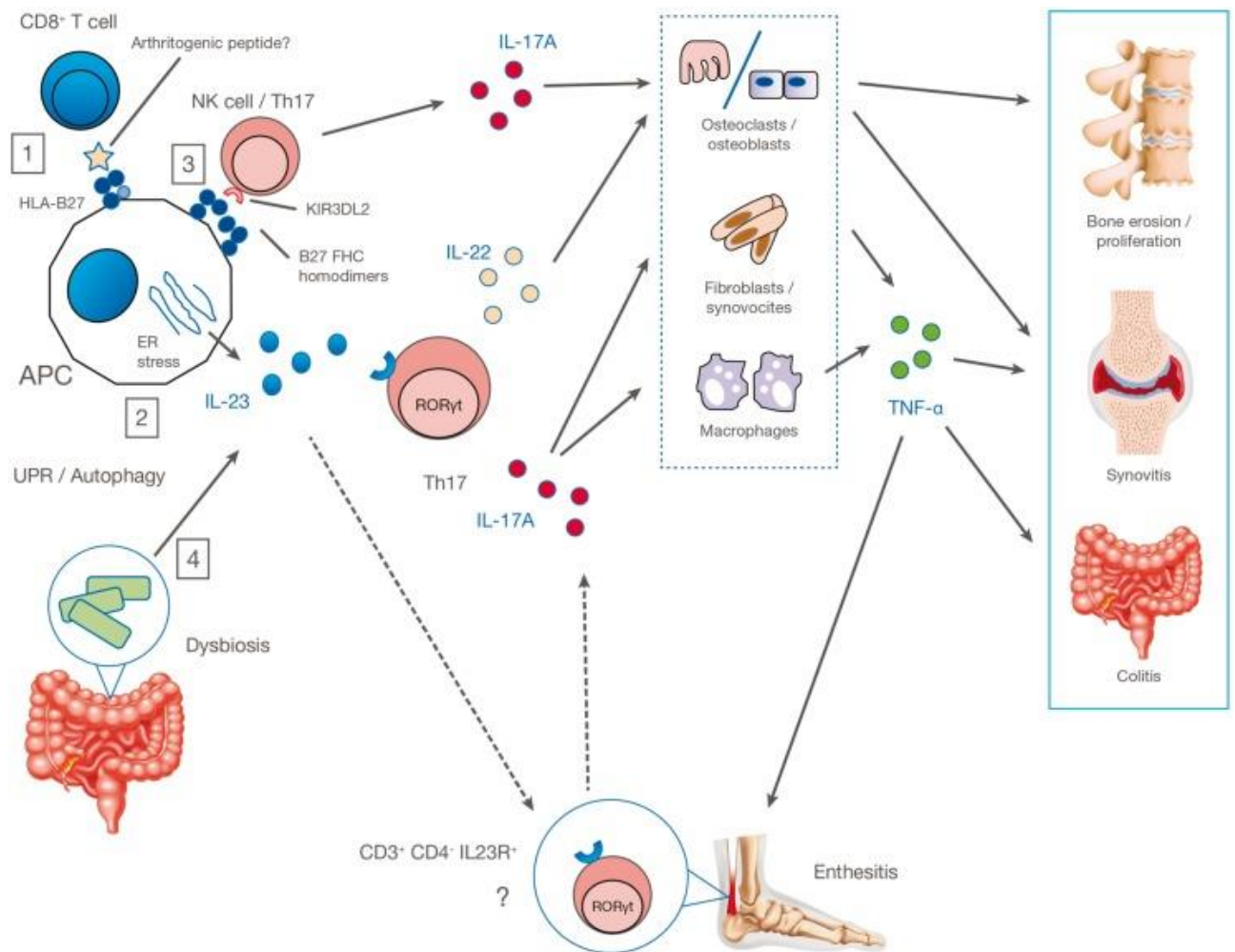
**Slika 2.** Prikaz indukcije, citokinske produkcije i ekspresije čimbenika transkripcije Th17 i drugih CD4 T limfocita (prilagođeno prema Simone D, Al Mossawi MH. Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford). 2018;57(suppl\_6):vi4-vi9.

IFN- $\gamma$ -interferon gama; IL-interleukin; FOXP3-Treg nuklearni transkripcijski čimbenik; GATA-3-Th2 nuklearni transkripcijski čimbenik; RoR- $\gamma$ t Th17-nuklearni transkripcijski čimbenik; T-BET- Th1 nuklearni transkripcijski čimbenik; TGF- $\beta$ -transformirajući čimbenik rasta beta.

Također, studije su pokazale visoku serumsku razinu IL23 i IL17 kao i prisustvo IL-17+ stanica u zigapofizealnim zglobovima koji su tipično zahvaćeni u AS (91). Smatra se da IL-17 može potaknuti aktivaciju osteoklasta suprimirajući koštanu regeneraciju. Štoviše, ovi limfociti proizvode IL-22 koji može stimulirati osteoproliferaciju (92). Ovaj kontradiktorni proces može objasniti koegzistenciju procesa erozije i procesa formiranja nove kosti u bolesnika sa AS. Treba spomenuti da je ovaj repertoar citokina i transkripcijski profil Th17 stanica prisutan i u drugim podgrupama limfocita kao što su: CD161 CD8 T stanice, MAIT (mukozne nepromjenjive stanice, engl. *mucosal associated invariant cells*; MAIT) stanice (93),  $\gamma\delta$  T stanice (94), NKp44<sup>+</sup> NK (prirodni ubojice, engl. *natural killer*; NK) i ILC3s stanice (95). Iz ovih podataka evidentno je da aktivacija IL-17 nije specifična za određeni tip stanica te vjerojatno predstavlja globalnu disregulaciju stanica imunološkog odgovora 3 koje luče IL-17. Njihova uloga u patogenezi AS i SpA je predmet istraživanja. Osim ovog procesa, treba napomenuti da i polimorfizam RUNX3 (transkripcijski faktor 3 vezan za

žgoljavca, engl. *runt-related transcription factor 3*; RUNX3) koji je potreban za razvoj T stanica u CD8<sup>+</sup> T limfocite u timusu (96) može doprinijeti razvoju AS (97-99). Iako su studije pokazale povećan broj plazma stanica i blasta u perifernoj cirkulaciji i perifernim zglobovima kod bolesnika sa AS (99), ostaje za istražiti sudjeluju li B limfociti u patogenezi AS. Pretpostavlja se da bi B limfociti mogli na različite načine sudjelovati u patogenezi AS bilo prezentacijom antigena, produkcijom antitijela i citokina IL-6 i RANKL-a (aktivator receptora jezgrinog faktora kappa-B ligand, engl. *receptor activator of nuklear factor kappa-B ligand*; RANKL) koji stimuliraju formiranje plazma stanica i osteoklastogenezu. Četvrta ne-kanonska teorija ostavlja mogućnost postojanja gena vezanog za HLA-B\*27 gen koji bi bio odgovoran za bolest, a ne sam HLA-B\*27. Naposljetku, moguće je da su sve ove teorije uključene u patogenezu nastanka AS (Slika 3). Na koji način ovi procesi dovode do entezitisa kao glavnog kliničkog obilježja ove grupe bolesti nije u potpunosti jasno. Sugerirano je da su enteze mjesta koje trpe visoke razine mehaničkog stresa i da lokalna upala može biti povezana sa poremećenim normalnim reparacijskim procesom. Nedavne studije na miševima pokazale su postojanje stanica u području enteza koje reagiraju na IL-23, luče IL-17A te posreduju u spinalnoj i perifernoj upali koja stimulira koštani rast (87). Smatra se također da IL-17A regrutira neutrofile, makrofage i epitelne stanice koje onda otpuštaju druge proupalne citokine kao što su IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF $\alpha$ . Postojanje ovih stanica kod ljudi nije dokazano.





**Slika 3.** Prikaz predložene patogeneze AS (prilagođeno prema Simone D, Al Mossawi MH. Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(suppl\_6):vi4-vi9.

APC-antigen prezentirajuće stanice, IL-interleukin, ER-endoplazmatski retikulum, FHC-slobodni teški lanci; UPR-odgovor razmotavanja proteina, KIRDL2-receptori ubojice nalik imunoglobulinima, RoR- $\gamma$ t Th17 nuklearni transkripcijski čimbenik.

### 1.5.2. Upala

Gore navedeni procesi dovode do razvoja upalnih procesa koji karakteriziraju kliničku sliku AS. Najčešća mjesta na kojima dolazi do razvoja upale su SI zglobovi, enteze, periferni zglobovi, crijevo i oko. Obzirom da su ova mjesta uglavnom teško dostupna biopsiji, histopatološki podaci upalnih zbivanja su dosta oskudni. U ranom sakroiliitisu nalazi se subhondralna formacija panusa koja invazijom granulacijskog tkiva dovodi do patološke degeneracije hrskavice. S vremenom se uništena kost zamijeni novom kosti procesom enhondralne osifikacije koji naposljetku rezultira koštanom ankilozom SI zgloba. U histološkim preparatima nalazi se infiltracija T stanica ( $CD4^+$  i  $CD8^+$ ) i  $CD6^+$  makrofaga, proliferacija fibroblasta, neovaskularizacija i pojačana ekspresija mRNA za sintezu proupalnog citokina  $TNF\alpha$  i multifunkcionalnog citokina  $TGF\beta$  (transformirajući faktor rasta  $\beta$ , engl. *transforming growth factor*;  $TGF\beta$ ) (100). Sinovitis perifernih zglobova pokazuje odlike drugih upalnih artritisa. Nalazi se pojačana vaskularizacija i aktivacija endotelnih stanica, pojačana ekspresija adhezijskih molekula i kemotaktičnih faktora. Bitne razlike su veća vaskularnost i veća infiltracija  $CD4^+$ T stanica i  $CD20^+$  makrofaga, a manje formiranje limfoidnih agregata (101-105). Ukupan broj  $CD68^+$  makrofaga sličan je ili nešto niži od praga dok je ukupan broj  $CD163$  makrofaga povećan.  $CD163$  je hemoglobinski receptor čistač i definira populaciju koja proizvodi više proupalnih  $TNF\alpha$  citokina i manje protupalnih IL-10 citokina (106). Ovi makrofazi mogu otpustiti solubilni  $CD163$  koji onda može inhibirati proliferaciju i aktivaciju T stanica.  $TNF\alpha$  i drugi proupalni citokini direktno su vezani sa Dickkopf 1 (DKK1) gen i dovode do njegove pojačane ekspresije. Kako je DKK1 gen inhibitor regulatora osteofita, ovaj proces rezultira u povećanoj proizvodnji nove kosti što je jedno od radiografskih obilježja AS (107). Inhibicija  $TNF\alpha$  proupalnog citokina i Dickkoph-1 proteina, proteina kojeg kodira DKK1, lijekovima iz grupe TNF inhibitora može rezultirati blokadom formiranja sindezmofita. Glavno obilježje koje se nalazi u podlozi svih koštano-zglobnih zbivanja je entezitis. Upalno zbivanje obilježeno je upalom mekih tkiva i infiltracijom koštane srži s  $CD8^+$  i  $CD4^+$  T stanicama, B stanicama, makrofazima i osteoklastima. Ovaj proces uobičajeniji je na mjestima koja su izložena mehaničkom stresu i bogata su fibrokartiliganoznim tkivom koje sadrži kolagen tipa II i proteoglikane agregate kao što je to u području insercije Ahilove tetive. U ranoj fazi entezitisa (do godinu dana) prevladavaju  $CD68^+$  stanice i makrofazi (108) dok u razvijenom obliku bolesti prevladavaju limfociti (109).

## 1.6. Klinička slika spondiloartritisa

Klinička obilježja ove grupe bolesti uključuju upalnu križobolju uzrokovanu upalom SI zglobova i kralježnice, odnosno sakroiliititom i spondilitisom, periferni artritis, daktilitis (kobasičasti prst) i entezitis (110). Smatra se da je entezitis osnovno patofiziološko zbivanje svih navedenih kliničkih obilježja (111). Izvanzglobna očitovanja bolesti mogu biti ista ili slična za bilo koju podgrupu bolesti (npr. akutni arteriorni uveitis) ili mogu biti specifične za pojedinu podgrupu bolesti (psorijaza u PsA, ulcerozni kolitis i Chronova bolest u SpA vezanim za IBD i okulo-uretro-sinovijalni trokut u ReA).

### 1.6.1. Upalna križobolja

Glavno kliničko obilježje je upalna križobolja uzrokovana upalom SI zglobova i kralježnice, odnosno sakroiliititom i spondilitisom. Upalna križobolja je prva manifestacija bolesti u 75% bolesnika. Bol ima tupi karakter i postupan početak. Upalnog je karaktera što znači da se pogoršava u mirovanju i poboljšava vježbanjem i lijekovima iz grupe NSAID. Upalna križobolja može biti jaka ili blaga i praćena s intermitentnim pogoršanjima i remisijama. Praćena je produljenom jutarnjom zakočenošću, obično dužom od pola sata i noćnom boli koja budi bolesnike. Dijagnoza upalne križobolje se postavlja na osnovi različitih kriterija; Calinovih (Slika 4), Berlinskih (Slika 5) ili IBP Expert kriterija (Slika 6) (112-114).

Slika 4. Calin kriteriji za upalnu križobolju

Barem jedno obilježje od sljedećih:

- Polagan početak
- Početak prije 40.g. života
- Trajanje barem tri mjeseca
- Jutarnja zakočenost 30-tak minuta
- Ublažuje se vježbanjem

Ako su četiri od pet kriterija zadovoljena, osjetljivost je 95%, a specifičnost 85%.

*Calin A. Porta J, Fries JF, i sur. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. JAMA 1977; 237:2613-4.*

#### Slika 5. Berlin kriteriji za upalnu križobolju

Barem dva obilježja od sljedećih:

- Jutarnja zakočenost  $\geq 30$  minuta
- Ublažuje se vježbanjem, ali ne mirovanjem
- Križobolja koja budi u drugom dijelu noći
- Naizmjenična glutealna bol

Ako su dva od četiri kriterija zadovoljena, osjetljivost je 70%, a specifičnost 81%. Ako su tri od četiri kriterija zadovoljena, osjetljivost je 33%, a specifičnost 98%.

*Rudwaleit M, metter A, Listing J i sur. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. Arthritis Rheum 2006;54:569-78.*

#### Slika 6. Expert kriteriji za upalnu križobolju

Barem dva obilježja od slijedećih:

- Ublažuje se vježbanjem
- Noćna bol
- Polagan početak
- Početak  $\leq$  40.g. života
- Na ublažava se mirovanjem.

Kriteriji su zadovoljeni ako su najmanje četiri od pet obilježja ispunjena.

*Sieper J, van der Heijde D, Landewé R i sur. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS).*

Ukoliko upala dovede do ankiloze SI zglobova i kralježnice, upalna križbolja uobičajeno nestaje i bude zamijenjena znatnom funkcionalnom onesposobljenošću bolesnika. Ankiloza kralježnice nastaje kao rezultat okoštavanja ligamenata, kostovertebralnih i sternokostalnih zglobova. Dolazi do razvoja abnormalne posture bolesnika koja se u početku očituje gubitkom slabinske lordoze nakon čega slijedi razvoj grudne kifoze. U krajnjim slučajevima razvija se pognuto držanje glave i vrata prema naprijed (115). Pokretljivost kralježnice ograničena je u svim smjerovima, a tome pridonosi i sekundarni mišićni spazam paravertebralne muskulature. Kod bolesnika sa smanjenom gibljivošću prsnog koša dolazi do smanjenja vitalnog kapaciteta pluća i povećanja funkcionalnog rezidualnog kapaciteta. Unatoč činjenici da je tijekom SpA obilježen stvaranjem nove kosti u području upale, često se razvija spinalna osteoporoza praćena povećanim rizikom za prijelome u dugogodišnjim oblicima bolesti. U ankiloziranoj i rigidnoj kralježnici često i već na minimalnu traumu nastaju prijelomi (116). Učestalost spinalnih prijeloma je četiri puta veća u populaciji oboljelih od AS u odnosu na opću populaciju (117). Ova komplikacija nastaje zbog kombinacije rigiditeta i osteoporoze kralježnice i najčešće nastaje na području od petog vratnog do prvog grudnog kralješka (118, 119). Spinalna osteoporoza nastaje dijelom zbog smanjene pokretljivosti kralježnice ali i kao rezultat učinka proupalnih citokina.

Osteoporotski prijelomi u području grudne kralježnice pridonose torakalnoj kifozi i protruziji glave, a razvoj neurološke simptomatologije može nastati kao rezultat atlanto – aksijalne subluksacije. Kako prijelomi nastaju i na malu traumu (120) u bolesnika koji imaju kronične bolove u kralježnici, prijelomi često prođu neprepoznati. Nažalost, ovi prijelomi se često ne vide na standardnim radiogramima, već samo na CT-u (kompjuterska tomografija, engl. *computer tomography*; CT) što nadalje komplicira postavljanje dijagnoze (121). Neurološko pogoršanje je često nakon ovakvih prijeloma, a stopa smrtnosti visoka.

### **1.6.2. Artritis**

Artritis perifernih zglobova je tipično asimetričan, oligoartikularan i češće uključuje donje udove. Prevalencija artritisa perifernih zglobova u AS iznosi 18-58% (122-126). Artritis kukova i ramena razvija se obično unutar prvih deset godina od početka bolesti. Kukovi često budu simetrično zahvaćeni, a zahvaćanje kukova može biti destruktivno. Zglobovi gornjih udova su tipično zahvaćeni u PsA, a moguća je i bilateralna simetrična poliarтикуlarna prezentacija nalik RA. Za razliku od RA, distalni interfalangelani zglobovi (DIP) su često zahvaćeni u PsA (127). Razvoj artritisa manubriosternalnog, sternoklavikularnih i sternokostalnih zglobova može dovesti do bolova u području prednje strane prsnog koša.

### **1.6.3. Daktilitis**

Daktilitis ili kobasičasti prst je vrlo specifičan za SpA, iako više za ReA i PsA nego za AS. Prevalencija daktilitisa u AS iznosi oko 6-8% (122, 125, 128), a u PsA 30-50% (129-131). Oteklina nije vezana isključivo za zglob već uključuje cijeli prst i nastaje kao kombinacija sinovitisa, entezitisa, tenosinovitisa i otekline mekih tkiva.

### **1.6.4. Entezitis**

Enteze su mjesta gdje se tetive, ligamenti, fascije i zglobne kapsule vežu na kost (132, 133). Bolne upale enteza su istaknuto obilježje SpA. Prevalencija entezitisa u AS iznosi 34-74% (122, 124). Najtipičnija manifestacija entezitisa je bolna peta uzrokovana upalom plantarne fascije ili Ahilove tetive. Bol je tipično jutarnja, a popravljiva se hodanjem. Osim bolne pete, druga mjesta koje entezitis tipično zahvaća su greben ilijačne kosti, tuberozitas tibije ili prednja strana prsnog koša. Evaluacija entezitisa vrši se različitim indeksima, poput

MEI (engl. *Mandel Enthesitis Index*) (134) ili MASES (engl. *Maastricht AS Enthesitis Score*) indeksa (135). Ovi indeksi su vremenski zahtjevni i imaju visoku inter-varijabilnost.

#### **1.6.5. Uveitis**

Akutni anteriori uveitis (iritis ili iridociklitis) je najčešće izvanzglobno očitovanje AS. Prevalencija uveitisa varira 22-37% (124, 136-139), a 24-40% bolesnika iskusi više od jedne epizode. Incidencija je viša u HLA-B\*27 pozitivnih bolesnika. Tipično se prezentira crvenilom jednog oka, fotofobijom i pojačanim suzenjem. Uveitis zahtijeva urgentno oftalmološko liječenje jer može dovesti do trajnog oštećenja vida. Atake se tipično smiruju za dva do tri mjeseca. Glavna komplikacija neliječenog uveitisa je razvoj sinehija. Uveitis koji se razvija u sklopu PsA i SpA vezanog za IBD češće je bilateralan i uključuje i stražnji segment oka (posteriorni uveitis) (140).

#### **1.6.6. Cauda equina sindrom**

Cauda equina sindrom je rijetka komplikacija dugogodišnjeg AS. Neurološka simptomatologija razvija se polako i uglavnom ima lošu prognozu. Nastaje zbog kroničnog arhnoiditisa i duralne fibroze koja dovodi do smanjene resorpcije cerebrospinalne tekućine, dilatacije duralne vreće i formiranja divertikula koji stvaraju kliničku sliku ovog sindroma (141).

#### **1.6.7. Kardiološke, pulmološke i bubrežne manifestacije**

Kardiološke manifestacije su rijetke ali mogu biti ozbiljne. Najčešća manifestacija je srčani blok (142). Druga ozbiljna manifestacije je aortalna insuficijencija koja se može razviti sekundarno na aseptički endokarditis i aortitis (143).

U završnom stadiju bolesti može se razviti restriktivna plućna bolest koja nastaje kao rezultat kostovertebralne i kostosternalne koštane fuzije i posljedično ograničenog širenja prsnog koša. U ozbiljnim oblicima bolesti može se razviti i fibroza apikalnog dijela pluća koje zatim može biti koloniziran bakterijama ili gljivicama kao što je *Aspergillus* (144).

Ponekad se u sklopu AS može razviti IgA nefropatija, dok je amiloidoza vrlo rijetka komplikacija ozbiljne i dugotrajne bolesti (145).

### **1.6.8. Gastrointestinalne manifestacije**

Upalni procesi u crijevima su česti i mogu izazvati proljeve, ponekad krvave i sluzave. Kliničku sliku IBD-a razvija više od 10% bolesnika (41, 42), ali oko 60% njih ima histološki dokaz upale u tkivu koje se dobije kolonoskopski (43-45). Klinička slika aksijalnog oblika SpA često prethodi razvoju IBD-a, a aktivnost bolesti ne podudara se s aktivnosti IBD-a.

### **1.6.9. Dermatološke manifestacije**

Sve forme psorijaze javljaju se u sklopu PsA, iako najčešće vidimo vulgarni oblik psorijaze. Tipične psorijatične lezije javljaju se u obliku eritematoznih plakova koji su praćeni ljuskama i svrbežom. Interesantna je činjenica da mnogi bolesnici sa PsA imaju samo blagu do srednje izraženu psorijazu te da ne postoji jasna korelacija između stupnja psorijaze i zahvaćenosti zglobova. U perifernim oblicima PsA često su psorijazom zahvaćeni nokti. Kožne manifestacije SpA vezanog za IBD uključuju erythemum nodosum i pyoderma gangrenosum. Erythema nodosum se javlja u obliku crvenkastih i bolnih kvrga, tipično na donjim ekstermitetima. Pyoderma gangrenosum se uobičajeno predstavlja brzoširećim i bolnim ulkusima, također na donjim ekstermitetima. Kutane manifestacije ReA uključuju *balanitis circinata*, *keratodermu blennorrhagicum* te oralne i genitalne aftozne ulkuse. *Balanitis circinata* je upalna lezija koja se javlja na muškom spolovilu, plitka je, bezbolna i uzdignutih rubova. *Keratoderma blenorrhagicum* je makulopapularni osip koji je u početku vezikularan i tipično se javlja na dlanovima i tabanima s mogućnošću da se proširi i proksimalno. Aftozni ulkusi su uobičajeno plitki, bezbolni i javljaju se na oralnoj i genitalnoj sluznici (146).

### **1.6.10. Komorbiditeti**

Najozbiljniji komorbiditeti su kardiovaskularne (KV) bolesti (142) i osteoporoza (147). Stopa smrtnosti u bolesnika s AS je dva puta veća u usporedbi s općom populacijom i to uglavnom zahvaljujući povećanom KV riziku. Iako se ranije navedene specifične manifestacije ove grupe bolesti (valvularna bolest i smetnje provođenja) javljaju češće u bolesnika sa AS, ubrzani aterosklerotski proces koji se javlja kao posljedica kronične sistemske upale također pridonosi povećanom KV riziku kod ovih bolesnika.

## **1.7. Dijagnostika spondiloartritisa**



### 1.7.1. Laboratorijske pretrage

Ni jedna laboratorijska pretraga nije dijagnostička za SpA. Upalni parametri, brzina sedimentacije eritrocita (SE) i C-reaktivni protein (CRP) povišeni su u 40% bolesnika (148). Povišena vrijednost CRP-a jedna je od odlika ASAS (Međunarodno društvo za procjenu ankilozantnog spondilitisa, engl. *Ankylosing Spondylitis Assessment Study International Society*; ASAS) klasifikacijskih kriterija za aksijalni oblik SpA (axSpA) (148). Bolesnici s ne-radiografskim oblikom axSpA i povišenim vrijednostima CRP-a imaju povećani rizik od daljnje strukturalne progresije u SI zglobovima i razvoja AS (150). S druge strane, povišene vrijednosti CRP-a koriste se kao prediktor dobrog odgovora na liječenje blokatorima TNF $\alpha$  (151). Blaga normokromna i normocitna anemija kronične bolesti može biti prisutna u bolesnika sa SpA. HLA-B\*27 prisutan je u > 90% bolesnika s AS.

### 1.7.2. Radiološke metode

Standardni radiogrami kralježnice, SI i perifernih zglobova mogu pokazivati različite strukturalne promjene, ali nemaju mjesta u dijagnostici ranih oblika bolesti, odnosno u ne-radiografskoj fazi bolesti (152). Naime, strukturalne promjene odraz su posljedica upale, a ne pokazatelj same upale. Radiografski sakroiliitis jedan je od glavnih obilježja AS i potrebno je nekoliko godina da se razvije. Obično je bilateralan i simetričan u AS i SpA vezanim za IBD (153, 154), a asimetričan u PSA i ReA (155). Najranije vidljive promjene su zamućenje kortikalnih margina subhondralne kosti, erozije i skleroza. Progresijom erozija zglobni se prostor doima širim, a zatim koštana ankiloza obliterira zglobni prostor. Radiografski sakroiliitis stupnjuje se prema New York kriterijima: stupanj 1. mogući sakroiliitis; stupanj 2. erozije i skleroza; stupanj 3. erozija, skleroza i rana ankiloza; stupanj 4. potpuna ankiloza (156). Radiografski spondilitis manifestira se četvrtastim oblikom kralježaka koji nastaje kao rezultat erozija margina gornje i donje plohe kralješka a nazivaju se Rimske lezije. Entezitis u području rubova kralješka gdje se veže annulus fibrosus dovodi do skleroze i stvara sliku „sjajnih rubova“, a osifikacija annulusa fibrosusa dovodi do stvaranja sindezmofta koji s vremenom premoste prostor između kralježaka (157). Ove promjene rezultiraju kralježnicom koja se doima poput stabljike bambusa. AS i SpA vezan za IBD tipično se manifestiraju simetričnim, kontinuiranim i nježnim spondilofitima dok se ReA i PsA obično manifestiraju asimetričnim, nekontinuiranim i masivnijim spondilofitima (158).

Od drugih karakterističnih radiografskih nalaza valja spomenuti radiografsku snimku šaka u PsA koju karakterizira manji broj erozija nego u RA, formiranje nove kosti, eburnizacija i periostitis falangi te deformitet koji se opisuje kao „olovka u čaši“ (159).

Radiografske snimke drugih područja u području kuka ili pete mogu pokazati entezitis.

Magnetska rezonanca (MR) može otkriti upalne lezije u SI zglobovima puno ranije nego li su vidljive definitivne lezije na standardnim radiogramima (156). Preferirane sekvence za dijagnozu sakroiliitisa su STIR sekvence (kosi koronarni presjeci, engl. *short tau inversion recovery*; STIR) na kojima se može vidjeti edem koštane srži (160). ASAS/ OMERACT (Inicijativa za izlazne mjere i metodologiju mjerenja u reumatologiji, engl. *Outcome Measures in Rheumatology*; OMERACT) MR radna skupina predložila je definiciju „pozitivnog nalaza“ na MR-u (161):

- Aktivne upalne lezije SI zglobova: edem koštane srži na STIR sekvenci ili osteitis u T1 mjenom vremenu (sekvence usmjerene paralelno u odnosu na sakrum) moraju biti u tipičnim anatomskim područjima (subhondralna ili periartikularna koštana srž).
- Kada je prisutna jedna lezija edema koštane srži, lezija mora biti vidljiva na minimalno dva uzastopna presjeka.
- Kada su prisutne dvije ili više lezija, jedan presjek je dovoljan.
- Prisustvo sinovitisa, entezitisa ili kapsulitisa bez pratećeg edema koštane srži ili osteitisa nije dovoljno za dijagnozu.

### 1.7.3. Klasifikacijski kriteriji

Do 2009. godine zajedničko radiološko obilježje ove grupe bolesti bile su promjene na rendgenskoj (RTG) snimci sakroilijakalnih zglobova te se do tada dijagnoza AS i ostalih podvrsta SpA postavljala uz pomoć Njujorških (162), Amorovih (163) i ESSG (Europsko

društvo za spondioartropatije, engl. *European Spondyloarthropathies Study Group*; ESSG) (164) kriterija. Za dijagnosticiranje sakroiliitisa ovi kriteriji su koristili RTG snimku koja je mogla detektirati sakroiliitis samo u podmakloj fazi. Dostupnošću MR-a postalo je moguće dijagnosticirati sakroiliitis u ranoj fazi te se zbog toga kao i zbog pojave učinkovitih terapijskih modaliteta pojavila potreba za razvojem novih kriterija koji će detektirati bolest u ranoj fazi. Međunarodno udruženje ASAS 2009. g. razvilo je klasifikacijske kriterije koji su uključili i MR snimku sakroilijakalnih zglobova. Ovi kriteriji podijelili su sve bolesnike sa SpA na bolesnike sa aksijalnim oblikom bolesti (axSpA) (bolest predominantno zahvaća sakroilijakalne zglobove i/ili kralježnicu) (165) i na bolesnike sa perifernim oblikom (bolest predominantno zahvaća periferne zglobove te uzrokuje i entezitise i daktilitise) (166). Prema ovim kriterijima potrebno je prisustvo HLA-B\*27 gena (velika odlika SpA) i barem dvije male kliničke odlike SpA (klinička grana aksijalnih kriterija) ili prisustvo sakroiliitisa (velika odlika SpA) na RTG snimci (definitivni sakroiliitis) odnosno edema koštane srži na MR snimci (ne-radiografski sakroiliitis) i barem jedna klinička odlika (slikovna grana aksijalnih kriterija) za aksijalni oblik bolesti (Slika 7.). Razvijanjem ovih kriterija postalo je moguće dijagnosticirati axSpA ranije te se povećao interes za ne-radiografski oblik axSpA za kojeg se smatra da je rani oblik axSpA (Slika 7). Bolesnici s perifernim oblikom bolesti moraju imati artritis perifernih zglobova, entezitis ili daktilitis u kombinaciji s barem jednom velikom ili barem dvije male odlike SpA (Slika 7). Važno je naglasiti da su kriteriji za aksijalni i periferni oblik SpA primarno osmišljeni kao klasifikacijski, a ne dijagnostički i da su služili u istraživačke svrhe. Obzirom da dijagnostički kriteriji za SpA ne postoje, ovi klasifikacijski služe nam u dijagnostičke svrhe uz dopušten fleksibilan pristup u svakodnevnoj praksi prilikom postavljanja dijagnoze.

**Slika 7.** Klasifikacijski kriteriji za spondiloartritise (SpA)-ASAS 2011.

Bolesnici s križoboljom (s/bez perifernih simptoma)  
trajanja  $\geq 3$  mjeseca i početka prije 45. g. života

Bolesnici samo s perifernim  
simptomima bez križobolje

**Sakroiliitis radiološki**

**HLA-B\*27**

**Artritis\* ili enezitis ili daktilitis**

plus

**ili**

plus

plus

$\geq 1$  SpA obilježje

$\geq 2$  SpA obilježja

SpA obilježja

SpA obilježja	$\geq 1$ SpA obilježje
Upalna križobolja	Uveitis
Artritis	Psorijaza
Entezitis (peta)	Upalna bolest crijeva
Uveitis	Prethodna infekcija
Daktilitis	HLA-B*27
Psorijaza	Sakroiliitis radiološki
Upalna bolest crijeva	<b>ili <math>\geq 2</math> druga SpA obilježja</b>
Dobar učinak NSAR	Artritis
	Entezitis
	Daktilitis
	Upalna križobolja ikada
	SpA u obitelji

*Rudwaleit M i sur. Ann Rheum Dis 2011; 70: 23:31*

*\*Periferni artritis pretežno donjih udova i/ili asimetrični artritis*

## **1.8. Liječenje spondiloartritisa**

Cilj liječenja ove grupe bolesti je održati spinalnu fleksibilnost i normalnu posturu, očuvati strukturu i funkciju perifernih zglobova, smanjiti bol i zakočenost, smanjiti funkcionalnu onesposobljenost i spriječiti komplikacije bolesti. U tome nam pomaže farmakološko i kirurško liječenje, ali i neke nefarmakološke mjere.

### **1.8.1. NSAID**

Liječenje lijekovima iz grupe NSAID preporučeno je kao prva terapijska linija (167). Ukoliko se uzimaju u preporučenim dozama učinkoviti su u smanjenju boli i zakočenosti u gotovo 60-70% bolesnika. Ne postoji značajna razlika u učinkovitosti između brzodjelujućih i dugodjelujućih oblika lijeka kao i između NSAID cox-2-selektivnih (ciklooksigenaza-2) i NSAID cox-2-neselektivnih inhibitora. Do 15% bolesnika s aktivnim oblikom AS liječenih punim dozama NSAID može dostići parcijalnu remisiju bolesti. Da li nastaviti liječenje s NSAID nakon što se postigne niska aktivnost bolesti ili prekinuti liječenje i nastaviti s liječenjem „na zahtjev“, još uvijek je pitanje o kojem se raspravlja. Recentne studije su pokazale da kontinuirano uzimanje NSAID vjerojatno nema koristi na kliničke aspekte bolesti u odnosu na uzimanje „na zahtjev“ te da je učestalost depresije i arterijske hipertenzije veća kod bolesnika koji lijekove uzimaju kontinuirano (168). S druge strane, neke studije su pokazale da je potrebno nastaviti uzimanje lijeka ukoliko se simptomi vrate nakon prekidanja lijeka ili nakon reduciranja njihove doze (169). Također, nije u potpunosti jasan učinak NSAID na upalnu aktivnost bolesti (CRP, edem koštane srži SI zglobova) ili na radiografsku progresiju bolesti u bolesnika s axSpA. Nedovoljnim odgovorom na terapiju smatra se ako aktivna bolest perzistira unatoč liječenju s dva različita lijeka iz NSAID u punoj protuupalnoj dozi i trajanju. Analgetici poput paracetamola i slabih opioida mogu se davati za rezidualnu bol, odnosno bol koja perzistira i nakon primjene punih doza NSAID u trajanju liječenja od barem dva tjedna (169).

### **1.8.2. Glukokortikoidi**

Lokalne injekcije glukokortikoida (GK) opcija su za liječenje entezopatija i artritisa (169). GK injekcije apliciraju se u zahvaćene periferne zglobove, SI zglobove i enteze. Studije su pokazale da sistemska primjena ovih lijekova ne pokazuje zadovoljavajuću učinkovitost u

liječenju ove grupe bolesti, a naročito aksijalnog oblika te da postoji povišeni rizik od razvijanja osteoporoze, hiperlipidemije i inzulinske rezistencije. Iako sistemska primjena GK-a nije u potpunosti odbačena, pogotovo jer je jedna recentna studija pokazala učinkovitost kratkotrajne primjene visokih doza GK (50mg/dan) u liječenju bolesnika s AS (170), dugotrajna primjena se ipak ne savjetuje.

### 1.8.3. DMARD

Liječenje axSpA lijekovima iz grupe DMARD (bolest modificirajući lijekovi, engl. *disease modifying anti-rheumatic drugs*; DMARD) uključuje liječenje konvencionalnim sintetskim DMARD-ovima (engl. *conventional synthetic DMARD*; csDMARD), biološkim DMARD-ovima (engl. *biologic DMARD*; bDMARD) i ciljanim sintetičkim DMARD-ovima (engl. *targeted synthetic DMARD*; tsDMARD). Liječenje bDMARD-ovima koji blokiraju proupalni citokin TNF- $\alpha$  (etanercept, adalimumab, infliksimab, certolizumab pegol) ili IL-17 (secukinumab i ixekizumab) te tsDMARD-om, blokatorom jakus kinaze (JAK) upadacitinibom preporuča se za bolesnike s visokom aktivnosti bolesti (169). Nedovoljan odgovor na liječenje ovim lijekovima smatra se ako aktivnost bolesti ostaje iznad određenih vrijednosti mjereno upitnicima aktivnosti bolesti. Za aksijalne oblike bolesti to su vrijednosti upitnika BASDAI (Bath indeks aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis, engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Indeks*; BASDAI)  $\geq 4$  (170) ili upitnika ASDAS – CRP (indeks aktivnosti bolesti za AS koji uključuje CRP, engl. *AS Disease Activity Score-CRP*; ASDAS-CRP)  $\geq 2.1$  (172). Što se tiče liječenja bDMARD-ovima koji su blokatori TNF- $\alpha$ , nijedan lijek iz ove skupine nema prednost pred drugim kada se radi o efikasnosti. Ipak, liječenje sa infliksimabom ili adalimumabom preferira se u odnosu na liječenje sa etanerceptom kod bolesnika koji imaju IBD ili učestale iridociklitise, certolizumab se preferira kod mladih žena koje planiraju trudnoću, dok se secukinumab i ixekizumab ne preporučuju kod bolesnika sa IBD-om (173-182). Prediktori dobrog odgovora na liječenje inhibitorima TNF-a smatraju se: kratko trajanje bolesti, bolesnici koji imaju manje od 40 godina, odsutnost entezitisa, HLA-B\*27 pozitivitet, dobar funkcionalni status, visok CRP, sakroiliitis viđen na MR snimci, a moguće i muški spol (183). Kontraindikacije za anti-TNF- $\alpha$  lijekove uključuju aktivnu infekciju, tuberkulozu, veći stupanj srčanog zatajenja, multiplu sklerozu, sistemske lupus i malignu bolest. U slučaju neadekvatnog odgovora na liječenje anti-TNF- $\alpha$  lijekovima, preporuka je liječenje drugim biološkim lijekom, bilo IL-17 inhibitorom (184, 185) ili drugim lijekom iz skupine anti-TNF- $\alpha$ . Neadekvatnim odgovorom

smatra se odsustvo značajnog poboljšanja nakon tri mjeseca, odnosno ako nakon šest mjeseci ne nastupi remisija ili značajno smanjenje ozbiljnosti bolesti. Kako bilo, uvijek nakon neuspjeha prvog anti-TNF- $\alpha$  treba revidirati dijagnozu i indikaciju za prvi anti-TNF- $\alpha$ . U slučaju neučinkovitosti prvog anti-TNF- $\alpha$  češće se radi o netočnoj dijagnozi prije nego li o neučinkovitosti lijeka. Nadalje, simptomi i znaci bolesti na koje lijek nije djelovao mogu biti manifestacija pridružene, a ne osnovne bolesti. Kod bolesnika koji su u dužoj remisiji, barem šest mjeseci, može se razmisliti o smanjenju ili razrjeđivanju doze. Kod bolesnika koji imaju pretežito periferni oblik bolesti vezan za psorijazu dolazi u obzir još i primjena bDMARD-ova iz grupe inhibitora IL12p40/23p40, ustekinumaba (186), inhibitora IL-23, guselkumaba te inhibitora fosfodiesteraze 4 (PDE4) apremilasta (187). Svi navedeni lijekovi indicirani su kod bolesnika s visokom aktivnošću bolesti i imali su neadekvatan odgovor na liječenje csDMARD-om ili ih nisu podnosili odnosno imali su neadekvatan odgovor ili kontraindikacije za anti-TNF- $\alpha$  lijekove. Inhibitor IL23p19, risankizumab, registriran za liječenje psorijaze, pokazuje obećavajući učinak na liječenje psorijatičnog artritisa. U bolesnika s perifernim oblikom SpA, prije bDMARD-ova i tsDMARD-ova, primjenjuju se csDMARD sulfasalazin, a u slučaju oblika bolesti vezanih za psorijazu i metotreksat i leflunomid (187). Lijekovi iz skupine csDMARD ne primjenjuju se za izolirane aksijalne oblike bolesti ili entezitise.

#### **1.8.4. Kirurško liječenje**

Neliječeni AS uzrokuje spinalnu deformaciju u obliku torakolumbalne kifoze (188). Korektivna osteotomija i stabilizacija je metoda izbora u bolesnika koji pate od ozbiljnih i velikih deformiteta (189). Ova procedura zaustavlja daljnju progresiju deformiteta, reducira bol, smanjuje stupanj onesposobljenosti, poboljšava balans, ispravlja horizontalnu osovinu pogleda te poboljšava gastrointestinalnu i respiratornu funkciju (190). Jedna od komplikacija AS je prijelom kralježnice. Dokazi za rutinsko kirurško liječenje ove komplikacije su ograničeni, studija je malo, komplikacije su česte, a neki bolesnici imaju veću štetu od operativnog zahvata (191-193). Operativni zahvat se može razmotriti kod bolesnika s prijetecim ili razvijenim neurološkim deficitom koji ne traje duže od par sati, a poželjno je da ga izvede iskusni kirurg. U slučaju razvoja sindroma caude equine potrebno je kirurško liječenje duralne ektazije lumboperitonealnim shuntom ili laminektomijom (194). Također, ovi bolesnici često razvijaju uznapredovali artritis kuka praćen jakom bolnošću (195). Terapijska procedura izbora je ugradnja totalne endoproteze (196). Ova metoda pruža

zadovoljavajuće rezultate jer znatno popravlja funkciju kuka i oslobađa boli. Poseban izazov za liječenje predstavlja konkomitantno prisustvo artritisa kuka i spinalne deformacije i za sada ne postoji konsenzus koji problem prvo rješavati (197).

Postoji mišljenje da bi trebalo prvo uraditi korektivnu osteotomiju kralježnice i na taj način prevenirati dislokaciju kuka (198). Drugi zagovaraju operaciju kuka kao prvi izbor kako bi se osigurao stabilan položaj bolesnika u pronaciji kada se bude operirala kralježnica (199). Na taj način ubrzava se i olakšava operacija kralježnice. Također postoji neslaganje oko toga treba li koristiti cementnu ili bescementnu endoprotezu. Prevladava mišljenje da je ugradnja cementne komponente bolja kod bolesnika s razvijenom osteoporozom (200), dok bi bescementna bila bolji izbor za mlađe bolesnike koji nemaju značajne morfološke promjene proksimalnog dijela bedrene kosti (201). Glavna komplikacija ugradnje totalne endoproteze kuka je nastanak heterotopnih kalcifikata (198). Neke studije su sugerirale da bi predoperativna i postoperativna primjena zračenja ili lijekova iz grupe NSAID (198) kao što je indometacin, mogla prevenirati razvoj ove komplikacije. Drugi pak vjeruju da je šteta veća od koristi prilikom ovakvog pristupa (202).

#### **1.8.5. Nefarmakološko liječenje**

Preporuke za vježbanje nalaze se u svim relevantnim kliničkim smjernicama za liječenje SpA (203, 204) ali se temelje na dokazima različite kvalitete (205). Stroge smjernice o količini, intenzitetu, trajanju i tipu vježbi ne postoje (206). Uglavnom su publicirani dokazi za vježbe koje čuvaju i poboljšavaju mobilnost kralježnice i perifernih zglobova. Manje je dokaza publicirano za vježbe snaženja i balansa ili za kardiorespiratorni trening iako je dokazano da su i snaga (207) i balans (208) i kardiorespiratorna funkcija smanjeni u ovih bolesnika (209). Unatoč navedenim činjenicama preporuke za ovaj vid liječenja postoje i uključuju: individualnu preskripciju vježbi baziranih i praćenih indeksom BASMI (Bath metrološki indeks bolesti za ankilozantni spondilitis, engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Activity Indeks*; BASMI) i opsegom unutarnje rotacije kuka, korekciju preskripcije vježbi ukoliko postoje uznapredovale promjene mišićno-koštanog sustava te preskripciju vježbi usmjerenu na čuvanje i poboljšanje mobilnosti kralježnice i perifernih zglobova, balansa i kardiorespiratorne funkcije. Oblik, frekvencija, intenzitet i trajanje vježbi određuje se prema željama, mogućnostima, ciljevima i životnom stilu bolesnika s ciljem postizanja adherencije (210). Osim toga, vježbanje ima i direktni i indirektni protuupalni učinak. Naime, pokazalo se da poprečno-prugasta muskulatura osim mehaničke ima i metaboličku funkciju. Mišići se



ponašaju kao sekretorni organ koji luči miokine koji imaju učinak na upalne procese u tijelu. Mišići nakon vježbanja luče IL-6 koji aktivira protuupalne putove i dovodi do proizvodnje protupalnih citokina kao što su IL-1a i IL-10. Drugi miokin, IL-15 dovodi do rasta mišićne mase i redukcije masnog tkiva koje ima važnu ulogu u promociji kronične upale (211).

## **2. CILJ RADA I HIPOTEZE**

### **2.1. Ciljevi istraživanja:**

Glavni ciljevi istraživanja su:

1. Odrediti udio bolesnika s edemom koštane srži utvrđenim MR-om u HLA-B\*35 pozitivnih bolesnika i kliničkom slikom nediferenciranog SpA kratkog trajanja te usporediti s udjelom bolesnika s edemom koštane srži detektiranog MR-om u HLA-B\*35 negativnih bolesnika i kliničkom slikom nediferenciranog SpA kratkog trajanja.
2. Odrediti udio bolesnika s ultrazvučno potvrđenim artritismom perifernih zglobova, entezitisima i daktilitisima u HLA-B\*35 pozitivnih bolesnika i kliničkom slikom nediferenciranog SpA kratkog trajanja te usporediti s udjelom bolesnika s ultrazvučno potvrđenim artritismom perifernih zglobova, entezitisima i daktilitisima u HLA-B\*35 negativnih bolesnika i kliničkom slikom nediferenciranog SpA kratkog trajanja.
3. Odrediti distribuciju (simetrična/asimetrična) ultrazvučno potvrđenih artritisa, zglobne razine i broj zahvaćenih zglobova kao i ultrazvučne karakteristike artritisa u HLA-B\*35 pozitivnih bolesnika s kliničkom slikom nediferenciranog SpA kratkog trajanja i bolovima i/ili oteklinama perifernih zglobova.

Sporedni ciljevi istraživanja su:

1. Odrediti udio bolesnika s erozijama, masnom degeneracijom, sklerozom i ankilozom SI zglobova utvrđenih MR-om u HLA-B\*35 pozitivnih bolesnika i kliničkom slikom nediferenciranog SpA kratkog trajanja te usporediti s udjelom bolesnika s erozijama, masnom degeneracijom, sklerozom i ankilozom SI zglobova utvrđenih MR-om u HLA-B\*35 negativnih bolesnika i kliničkom slikom nediferenciranog SpA kratkog trajanja.
2. Odrediti udio bolesnika s povišenim upalnim parametrima (SE i/ili CRP) u HLA-B\*35 pozitivnih bolesnika i kliničkom slikom nediferenciranog SpA kratkog trajanja te usporediti s udjelom bolesnika s povišenim upalnim parametrima (SE i/ili CRP) u HLA-B\*35 negativnih bolesnika i kliničkom slikom nediferenciranog SpA kratkog trajanja.
3. Odrediti aktivnost bolesti upitnicima BASDAI i ASDAS-CRP u HLA-B\*35 pozitivnih bolesnika s kliničkom slikom nediferenciranog SpA kratkog trajanja.
4. Odrediti funkcionalnu onesposobljenost upitnikom BASFI u HLA-B\*35 pozitivnih bolesnika s kliničkom slikom nediferenciranog SpA kratkog trajanja.
5. Odrediti kvalitetu života upitnikom SF-36 (indeks kvalitete života, engl. *Short form 36*; SF-36) u HLA-B\*35 pozitivnih bolesnika s kliničkom slikom nediferenciranog SpA kratkog trajanja.
6. Odrediti aktivnost bolesti upitnicima DAS28SE (razina aktivnosti bolesti 28 zglobova SE, engl. *Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate*; DAS28ESR) i DAS28CRP (razina aktivnosti bolesti 28 zglobova CRP, engl. *Disease Activity Score 28 C-Reactive Protein*; DAS28SRP) u HLA-B\*35 pozitivnih bolesnika sa kliničkom slikom nediferenciranog SpA kratkog trajanja i zahvaćenim perifernim zglobova.
7. Odrediti funkcionalnu onesposobljenost upitnikom HAQ (upitnik procjene zdravlja, engl. *Health Assessment Questionnaire*; HAQ) u HLA-B\*35 pozitivnih bolesnika s kliničkom slikom nediferenciranog SpA kratkog trajanja i zahvaćenim perifernim zglobovima.

## **2.2. Hipoteze**

1. Očekujemo veći udio bolesnika sa edemom koštane srži kao glavnim obilježjem akutnog sakroiliitisa na MR snimci kod HLA-B\*35 pozitivnih bolesnika sa kliničkom slikom nediferenciranog SpA kratkog trajanja (tri mjeseca-dvije godine) nego u HLA-B\*35 negativnih bolesnika sa kliničkom slikom nediferenciranog SpA kratkog trajanja.
2. Očekujemo veći udio bolesnika sa ultrazvučno potvrđenim artritismom perifernih zglobova, entezitisa i daktilitisa kod HLA-B\*35 pozitivnih bolesnika sa kliničkom slikom nediferenciranog SpA kratkog trajanja i bolnim i/ili otečenim zglobovima, entezitisa i

daktilitisima nego u HLA-B\*35 negativnih bolesnika sa kliničkom slikom nediferenciranog SpA kratkog trajanja i bolnim i/ili otečenim zglobovima, entezitisima i daktilitisima.

3. Očekujemo da će distribucija (simetrična/asimetrična) artritisa zahvaćenih zglobova, zglobne razine i broj zahvaćenih zglobova potvrđenih ultrazvukom kao i ultrazvučne karakteristike artritisa u HLA-B\*35 pozitivnih bolesnika s kliničkom slikom nediferenciranog SpA kratkog trajanja i bolnim i/ili otečenim perifernim zglobovima podudarati sa karakteristikama diferenciranih oblika SpA.

### 3. ISPITANICI I POSTUPCI

#### 3.1. Ispitanici

Istraživanje je provedeno u periodu od travnja 2017. do rujna 2018. godine. Ispitanici su regrutirani iz Reumatološke ambulante Zavoda za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu s reumatologijom i iz Reumatološke ambulante Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split. U istraživanje je uključeno 110 sljedbenih ispitanika s dijagnozom nediferenciranog SpA, 72 HLA-B\*35 pozitivna i 38 HLA-B\*35 negativna. Veličina uzorka je određena na osnovi učestalosti HLA-B\*35 gena u populaciji Republike Hrvatske (212) i učestalosti HLA-B\*35 gena u populaciji Splitsko-dalmatinske županije. Kriterij uvrštenja je bila upalna križbolja kratkog trajanja ( $\geq 3$  mjeseca i  $\leq 2$  godine) dijagnosticirana Berlinskim kriterijima. Isključni kriteriji su bili: osobe mlađe od 18 godina, prisustvo HLA-B\*27 gena, psorijaza ili psorijaza u obitelji, IBD, epizoda crijevne ili urogenitalne infekcija koja nije uzrokovana gonokokima i dogodila se unutar mjesec dana od početka simptoma bolesti te juvenilni SpA. Za svih 110 ispitanika prikupljeni su osnovni demografski podaci (dob, spol), podaci o trajanju bolesti i korštenju medikamentne terapije (NSAID, GK i DMARD). Određena je prisutnost upalnih parametara (SE i CRP) te je urađena osnovna reumatološka laboratorijska obrada: RF, anti-CCP (protutijela na cikličke citrulinirane proteine, engl. *anti-cyclic citrullinated peptide*; anti-CCP) i ANA (antinuklearna antitijela). Svim ispitanicima koji su navodili tegobe u vidu bolova i/ili oteklina u zglobovima ili tetivama ili su im iste nađene tijekom kliničkog pregleda, urađen je ultrazvučni (UZV) pregled. Razina aktivnosti bolesti određena im je DAS28SE i DAS28CRP upitnicima, a razina funkcionalne onesposobljenosti upitnikom HAQ. Svim ispitanicima urađen je MR SI zglobova. Svim HLA-B\*35 pozitivnim ispitanicima utvrđena je razina aktivnosti bolesti upitnicima ASDAS-CRP i BASDAI, razina funkcionalne onesposobljenosti upitnikom BASFI, a razina kvalitete života upitnikom SF-36.

#### 3.2. Postupci

##### 3.2.1. HLA tipizacija

Pretraga je obavljena u Zavodu za transfuzijsku medicinu KBC-a Split. DNA smo ekstrahirali iz uzoraka krvi promiješanih sa EDTA (engl. *ethylenediamine tetraacetic acid*; EDTA)

antikoagulansom koristeći High Pure PCR Template Preparation Kit reagens (Roche Dijagnostika, Njemačka). HLA alele odredili smo molekularnom metodom PCR-SSO (engl. *Sequence-specific Oligonucleotid: SSO*) lančane reakcija polimerazom, sekvencioniranje pomoću oligonukleotidnih proba te PCR-SSP (engl. *Sequence-specific Primers: SSP*) metodom lančane reakcije polimerazom, sekvencioniranje putem početnica (Immucor Transplantacijska Dijagnostika, Stamford, USA) koristeći Olerup SSP® reagens za tipizaciju (Olerup GmbH, Beč, Austrija) (213). HLA tipizaciju izvodila je jedna osoba koristeći Luminex® 100/200™ sistemski analizator (Luminex Corporation, USA).

### 3.2.2. MR

Svi ispitanici su skenirani MR uređajem jakosti 1,5 T (Magnetom Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) u ležećem položaju korištenjem standardne radiofrekventne zavojnice.

MR snimanje je uključivalo sljedeće sekvence: sagitalni presjek u T2 mjenom vremenu (spin-echo sekvenca), STIR sekvencu i sekvencu u T1 mjenom vremenu te aksijalne presjeke okomite na sakrum u sekvenci sa saturacijom masti – PD sekvenca (engl. *proton density sequence*). Debljina MR presjeka je iznosila 3 milimetra (214). Prema ASAS/OMERACT MR radnoj skupini i ASAS kriterijima za axSpA, STIR sekvenca se smatra dovoljnom za detekciju upale zbog čega pri MR pregledu nismo ispitanicima rutinski aplicirali kontrastno sredstvo.

Snimke sakroilijakalnih zglobova je očitavala educirana radiologinja (SLK) koja je uz edem koštane srži analizirala i postojanje erozija, masne degeneracije koštane srži, sklerozacije ili ankiloze. Prilikom očitavanja MR snimki radiologinja nije znala pripada li ispitanik HLA-B\*35 pozitivnoj ili HLA-B\*35 negativnoj skupini. Varijabilnost unutar ispitivača je provjerena unutar HLA-B\*35 pozitivne i unutar HLA-B\*35 negativne skupine tako da je radiolog ponovno analizirao dvanaest nasumično odabranih MR nalaza.

### 3.2.3. UZV

Ispitanike s bolovima i/ili oteklinama zglobova i tetiva podvrgli smo UZV pregledu (LOGIQ e, General Electric, Kina) u skladu s EULAR-ovim smjernicama (Europska liga za borbu protiv reumatizma, engl. *European League Against Rheumatism; EULAR*) (215). Ultrazvučnu pretragu izvodila je jedna osoba (JA) koja je završila drugi stupanj kompetencija

u izvođenju ultrazvuka i licencirani je predavač EULAR-ovih ultrazvučnih tečajeva. Ispitivač nije znao pripada li ispitanik HLA-B\*35 pozitivnoj ili HLA-B\*35 negativnoj skupini.

### 3. 3. Statistička raščlamba

Kvalitativne varijable: spol, edem koštane srži, erozije, masna infiltracija, skleroza i ankiloza SI zglobova na MR snimci, artralgijske, bol u tetivama, na UZV snimci viđeni: artritis perifernih zglobova, erozije, eksudativni i hipertrofični sinovitis te entezitis, tenosinovitis i daktilitis, izražene su kao broj (N) i postotak (%). Postojanje razlike u kvalitativnim varijablama između ispitivanih skupina analiziraju se  $\chi^2$  testom, a omjer šansi da osoba ima edem koštane srži SI zgloba i periferni artritis logističkom regresijom. Kvantitativne varijable (dob, trajanje bolesti) prikazane se kao medijan (interkvartilni raspon). Postojanje razlike u kvantitativnim varijablama analizirane su Mann-Whitney U testom. Kvalitativne varijable: povišena (da/ne) SE i CRP izraženi su kao broj (N) i postotak (%). Razlike u kvalitativnim varijablama između ispitivanih skupina analizirane su  $\chi^2$  testom, a omjer šansi da osoba ima povišen CRP logističkom regresijom. Kvantitativne varijable (apsolutne vrijednosti SE i CRP-a) prikazane se kao medijan (minimum-maksimum), a njihove razlike analizirane su Mann-Whitney U testom. Za prikaz kvantitativnih varijabli: BASDAI, ASDAS-CRP, BASFI, DAS28SE, DAS28CRP i HAQ korištena je aritmetička sredina  $\pm$ SD, a postojanje razlike u kvantitativnim varijablama DAS28SE i DAS28CRP analizirane su Mann-Whitney U testom (216). Za kvantitativnu varijablu SF-36 korišten je medijan (interkvartilni raspon, minimum-maksimum). Statistička snaga testa postavljena je na 90%. Statistički značajnom smatrat će se vrijednost  $<0.05$ .

## 4. REZULTATI

### 4.1. Opis istraživanog uzorka

U istraživanje o mogućoj povezanosti edema koštane srži SI zgloba i HLA-B\*35 gena uključeno je 110 sljedbenih ispitanika oboljelih od nediferenciranog SpA u dobi od 18 i više godina s područja Splitsko-dalmatinske županije. Od 110 oboljelih, 72 su bila HLA-B\*35 pozitivna a 38 HLA-B\*35 negativna. Veličinu uzorka odredili smo na osnovi učestalosti HLA-B\*35 gena određene na populaciji od 4000 zdravih ispitanika iz Republike Hrvatske (15%) i na osnovi učestalosti HLA-B\*35 gena određene na 100 zdravih ispitanika iz Splitsko-dalmatinske županije (14%) (Tablica 1).

**Tablica 1.** Učestalost HLA-B\*35 gena u ispitanika s preliminarnom dijagnozom nediferenciranog SpA i u kontrolnim skupinama

	Ispitanici (n =110)	Lokalna kontrolna grupa (n=100)	Nacionalna kontrolna grupa (n=4000)
Žene, n i %	95 (86)	78 (78)	ND*
Dob, godine Medijan (IQR**)	55,5 (52-60)	46 (33-52)	ND*
HLA-B*35+, %	32	15	14

\*ND-nije definirano; \*\*IQR-interkvartilni raspon

#### 4.2. Demografska obilježja ispitanika sa preliminarnom dijagnozom HLA-B\*35 pozitivnog i HLA-B\*35 negativnog nediferenciranog SpA

U skupini od 110 ispitanika medijan životne dobi ispitanika iznosio je 55,5 god. (q1-q3: 52-60; min-maks:17-73 god.). Medijan životne dobi HLA-B\*35 pozitivnih ispitanika (n=72) iznosio je 56 god. (q1-q3:51-65;min-maks:34-74 god.), a medijan životne dobi HLA-B\*B35 negativnih ispitanika (n=38) 54 god. (q1-q3:53-59;min-maks:17-71 god.). Skupine se nisu statistički značajno razlikovale prema dobi ( $Z=0,731;p=0,465$ ) (Tablica 2).

U skupini HLA-B\*35 pozitivnih ispitanika bilo je 11 muškaraca (15%) i 61 žena (85%). U skupini HLA-B\*35 negativnih ispitanika bila su 4 muškarca (11%) 2 i 34 žene (69%). Skupine se nisu statistički značajno razlikovale prema spolu ( $\chi^2=0,159;p=0,690$ ) (Tablica 2).

**Tablica 2.** Demografska obilježja HLA-B\*35 pozitivnih i HLA-B\*35 negativnih ispitanika

		HLA-B*35		
		pozitivni (n=72)	negativni (n=38)	P-vrijednost*
Dob, godine	Medijan (IQR)	56 (51-65)	54 (53-59)	0,465†
Žene	n(%)	61 (85)	34 (89)	0,690*



---

† Mann-Whitney U test; \* $\chi^2$  test

IQR-interkvartilni raspon

### **4.3. Klinička, laboratorijska i UZV obilježja ispitanika sa preliminarnom dijagnozom HLA-B\*35 pozitivnog i HLA-B\*35 negativnog nediferenciranog SpA**

Nismo našli statistički značajnu razliku u pojavnosti povišenih vrijednosti SE ( $\chi^2=0,443$ ;  $p=0,506$ ) između HLA-B\*35 pozitivnih ispitanika i HLA-B\*35 negativnih ispitanika ali medijan SE u skupini HLA-B\*35 pozitivnih za 5,5 je veći nego u skupini HLA-B\*35 negativnih ispitanika ( $z=4,5$ ;  $r=0,43$ ;  $p<0,001$ ) (Tablica 3). Udio ispitanika s povišenim CRP-om za četiri puta je veći u skupini HLA-B\*35 pozitivnih ispitanika u odnosu na HLA-B\*35 negativne ispitanike na razini značajnosti od 94% ( $\chi^2=3,5$ ;  $p=0,061$ ). Izgled za povišeni CRP u odnosu na normalni CRP za 4,7 puta je veći ( $p=0,047$ ) u HLA-B\*35 pozitivnih ispitanika nego u HLA-B\*35 negativnih ( $z=2,4$ ;  $r=0,27$ ;  $p=0,015$ ). Medijan CRP-a u skupini HLA-B\*35 pozitivnih veći je za 1 (Tablica 3). Nismo našli statistički značajnu razliku između HLA-B\*35 pozitivnih i HLA-B\*35 negativnih ispitanika u pojavnosti bolova i/ili otečenih zglobova ( $\chi^2=1,69$ ;  $p=0,193$ ), ali je udio ispitanika s UZV-om potvrđenim sinovitisom za 3,3 puta veći u skupini HLA-B\*35 pozitivnih u odnosu na HLA-B\*35 negativne ispitanike ( $\chi^2=8,8$ ;  $p=0,003$ ). Izgled za prisutnost sinovitisa za 5 je puta veći u HLA-B\*35 pozitivnih ispitanika nego u HLA-B\*35 negativnih ( $p=0,003$ ) (Tablica 3). Nismo našli statistički značajnu razliku između HLA-B\*35 pozitivnih i HLA-B\*35 negativnih ispitanika u pojavnosti bolnih i/ili otečenih tetiva bilo kliničkim pregledom bilo UZV pregledom. Prisutnost anti-CCP antitijela nađena je u dva (3%) HLA-B\*35 pozitivna ispitanika dok je ANA bila negativna u svih ispitanika. RF je bio pozitivan u 3 (4%) HLA-B\*35 pozitivna ispitanika i u 3 (8%) HLA-B\*35 negativna (Tablica 3).

**Tablica 3.** Klinička, laboratorijska i ultrazvučna obilježja HLA-B\*35 pozitivnih i HLA-B\*35 negativnih ispitanika

		Ispitanici		P-vrijednost*	OR (95%CI)	P-vrijednost**
		HLA-B*35 pozitivni (n=72)	HLA-B*35 negativni (n=38)			
Trajanje bolesti, mjeseci	Medijan (IQR)	4 (9-19)	16 (12)	0,089†		
SE $\geq$ 29 mm/h	n (%)	11 (15)	4 (11)	0,506*		
	Medijan (min-max)	10 (1-60)	4,5 (1-32)	<0,001†		
CRP $\geq$ 5mg/L	n (%)	15 (21)	2 (5)	0,061*	4,7 (1-11,9)	0,047**
	Medijan (min-max)	4 (0,3-42)	3 (1,5-15)	0,015†		
Bolni i/ili otečeni zglobovi	n (%)	57 (79)	25 (66)	0,193*		
UZV sinovitis	n (%)	31 (43)	5 (13)	0,003*	5 (1,75-14,3)	0,003**
Bolne i/ili otečene tetive	n (%)	14 (19)	8 (21)			
UZV tenosinovitis	n (%)	11(15)	6 (16)			
UZV entezitis	n (%)	2 (3)				
Daktilitis	n (%)	3 (4)				
anti-CCP	n (%)	2 (3)				
RF	n (%)	3 (4)	3 (8)			
ANA	n (%)					

\* $\chi^2$  test; \*\*logistička regresija; † Mann-Whitney U test

OR- engl. Odds Ratio; SE-sedimentacija eritrocita; CRP-C-reaktivni protein; anti-CCP-protutijela na cikličke citrulinirane proteine; RF-reumatoidni faktor; ANA-antinuklearna protutijela

#### 4.4. Prikaz broja HLA-B\*35 pozitivnih i HLA-B\*35 negativnih ispitanika prema primijenjenoj vrsti medikamentnog liječenja

Udio ispitanika koji su koristili lijekove iz skupine NSAID za 2,9 puta je manji u skupini HLA-B\*35 pozitivnih ispitanika u odnosu na HLA-B\*35 negativne ispitanike ( $\chi^2=5,4$ ;  $p=0,020$ ).

Udio ispitanika koji su koristili lijekove iz skupine GK za 4 puta je veći u skupini HLA-B\*35 pozitivnih ispitanika u odnosu na HLA-B\*35 negativne ispitanike na razini značajnosti od 94% ( $\chi^2=3,5$ ;  $p=0,061$ ). Primjena lijekova iz skupina csDMARD i bDMARD nije se statistički značajno razlikovala između HLA-B\*35 pozitivnih i HLA-B\*35 negativnih ispitanika ( $\chi^2=1,22$ ;  $p=0,185$ ) (Tablica 4).

**Tablica 4.** Prikaz broja HLA-B\*35 pozitivnih i HLA-B\*35 negativnih ispitanika prema vrsti medikamentnog liječenja

		HLA-B*35		P-vrijednost*
		pozitivni (n=72)	negativni (n=38)	
NSAID	<i>n (%)</i>	65 (90)	27 (71)	0,020*
csDMARD	<i>n (%)</i>	30 (42)	11 (29)	0,185*

GK	<i>n</i> (%)	15 (21)	2 (5)	0,061*
bDMARDS	<i>n</i> (%)	3 (4)		

---

\* $\chi^2$  test

NSAID-nesteroidni protuupalni lijekovi, engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs; csDMARD-konvencionalni sintetski bolest modificirajući lijekovi, engl. conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs; GK-glukokortikoidi; bDMARD- biološki DMARD, engl. biologic DMARD

#### 4. 5. Prikaz broja HLA-B\*35 pozitivnih i HLA-B\*35 negativnih ispitanika prema nalazu MR snimke SI zglobova

Utvrđena je statistički značajna povezanost HLA-B\*35 gena i edema koštane srži na MR snimci SI zglobova ( $\chi^2=6,25$ ;  $p=0,022$ ) (Tablica 5). Udio ispitanika koji su imali edem koštane srži (Slika 8. i 9.) u skupini HLA-B\*35 pozitivnih iznosi 0,25 (95%CI: 0,164-0,36), a u skupini HLA-B\*35 negativnih iznosi 0,053 (95%CI: 0,0145-0,173). Izgled za nalaz edema koštane srži na MR snimci za 6 puta je veći u HLA-B\*35 pozitivnih ispitanika nego u HLA-B\*35 negativnih ( $p=0,021$ ) (Tablica 5). Varijabilnost unutar ispitivača bila je 2%. Nije nađena statistički značajna razlika u pojavnosti masne displazije ( $\chi^2=0,0$ ;  $p=1$ ) i skleroze ( $\chi^2=0,0$ ;  $p=1$ ) između HLA-B\*35 pozitivne i HLA-B\*35 negativne skupine ispitanika. Erozije su detektirane u 6 (8%) HLA-B\*35 pozitivnih ispitanika i samo u 1 (3%) HLA-B\*35 negativnog. Ankiloza je nađena samo u 3 (4%) HLA-B\*35 pozitivna ispitanika (Tablica 5).

**Tablica 5.** MR nalaz u HLA-B\*35 pozitivnih i HLA-B\*35 negativnih ispitanika

---

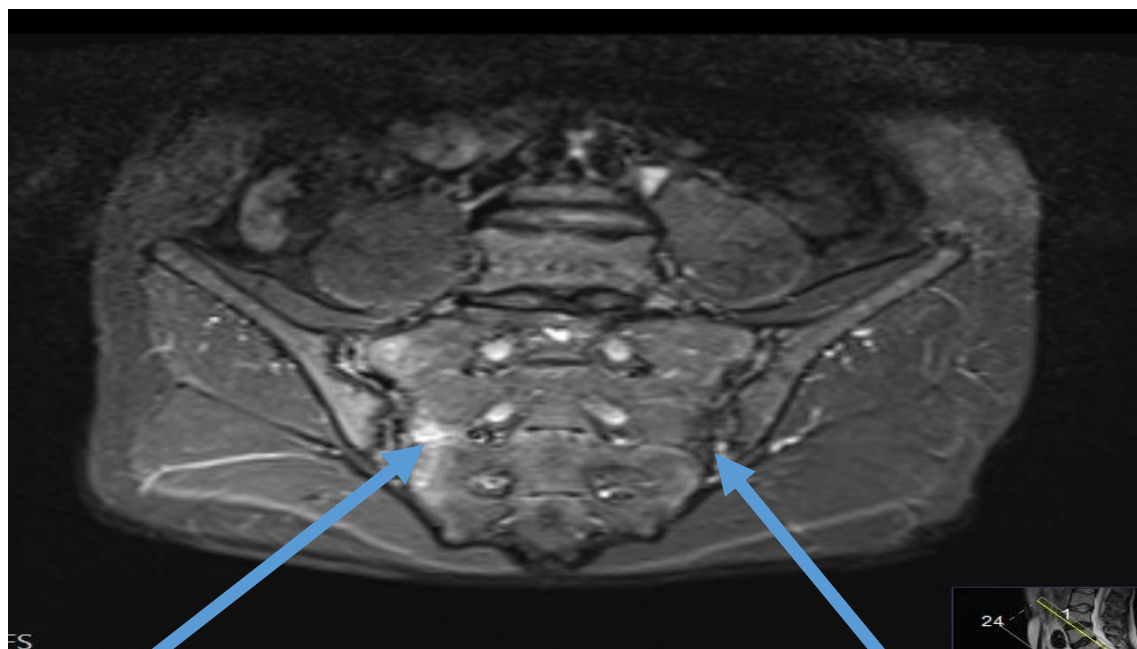
HLA-B\*35

---

	pozitivni n=72	negativni n=38	P-vrijednost*	OR (95%CI)	P-vrijednost**
<b>Edem <i>n</i> (%)</b>	<b>18 (25)</b>	<b>2 (5)</b>	<b>0,022*</b>	<b>6 (1,3-27)</b>	<b>0,021**</b>
Erozije <i>n</i> (%)	6 (8)	1 (3)			
Masna displazija (%)	18 (25)	10 (26)	1,0*		
Skleroza <i>n</i> (%)	22 (31)	12 (32)	1,0*		
Ankiloza <i>n</i> (%)	3 (4)				

\* $\chi^2$  test; \*\*logistička regresija

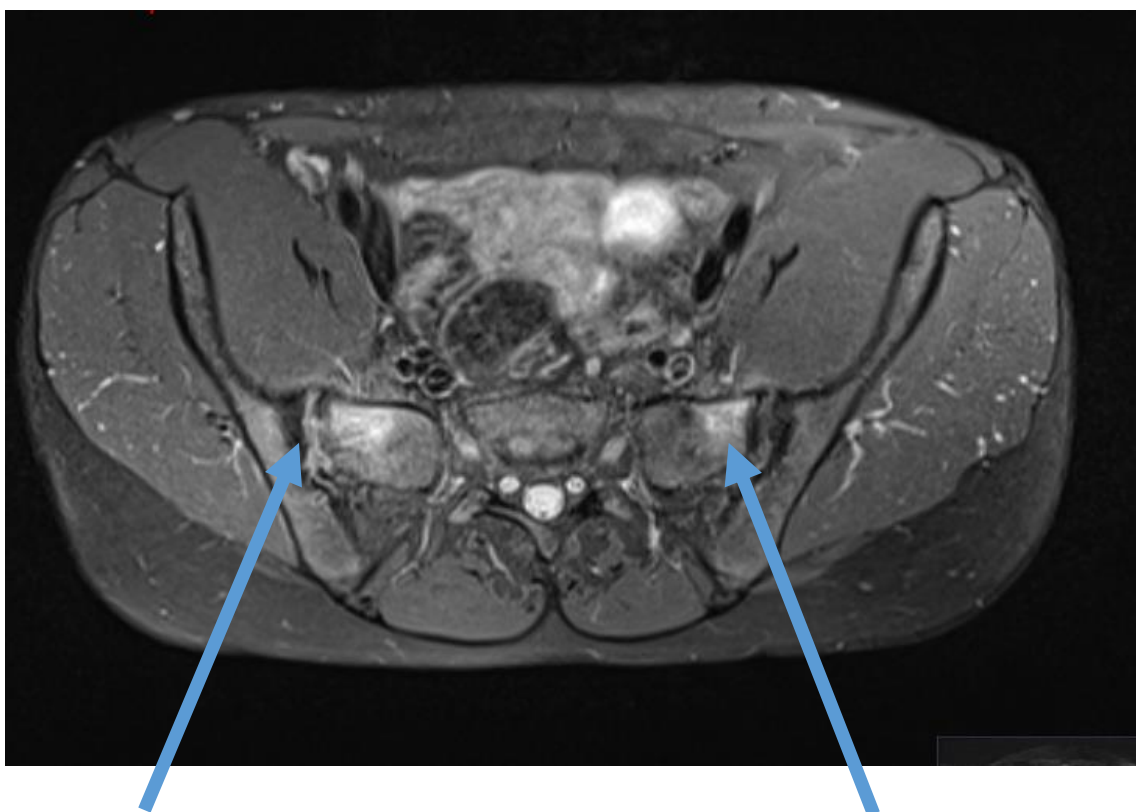
**Slika 8.** Prikaz edema koštane srži u T1 STIR koronarnom presjeku (sekvenca saturacije masti)



Edem koštane srži

Subhondralna sklerozacija

**Slika 9.** Prikaz edema koštane srži u PD aksijalnom presjeku (sekvenca saturacije masti)



Subhondralna sklerozacija

Edem koštane srži

#### 4.6. UZV obilježja perifernih manifestacija u 72 HLA-B\*35 pozitivna ispitanika

U našoj grupi od 72 HLA-B\*35 pozitivna SpA ispitanika, 57 (79%) ih se žalilo na bolne i/ili otečene zglobove i 14 (19%) na bolne i/ili otečene tetive ili su navedene tegobe bile detektirane tijekom kliničkog pregleda (Tablica 3). Ultrazvukom su potvrđene i opisane navedene tegobe u zglobovima kod 33 (46%) bolesnika (Slika 10) i u tetivama (Slika 11) kod 13 (18%) bolesnika. Većina ispitanika imala je asimetrični i oligoartikularni oblik perifernog artritisa (Tablica 6). Jedna trećina ispitanika imala je hipertrofični sinovitis stupanj 1 (32%) u modu B. Kada smo te ispitanike skenirali u PD (engl. *power doppler*) modu značajan broj ispitanika imao je hipertrofični sinovitis PD drugog ili trećeg stupnja (26% i 13%). Ako uzmemo u obzir svih 72 ispitanika, 8% njih je imalo hipertrofični sinovitis PD stupnja 2 i 4% stupnja 3 (Tablica 6). Najčešće zahvaćeni zglobovi bili su: koljena kod 10 ispitanika (14%), ručni zglobovi kod 12 (17%), metakarpofalangealni (MCP) kod 11 (15%), proksimalni interfalangealni (PIP) kod 8 (11%) i distalni interfalangealni (DIP) kod njih 8 (11%) (Tablica 6).

**Tablica 6.** UZV obilježja perifernih manifestacija u 72 HLA-B\*35 pozitivna SpA ispitanika

---

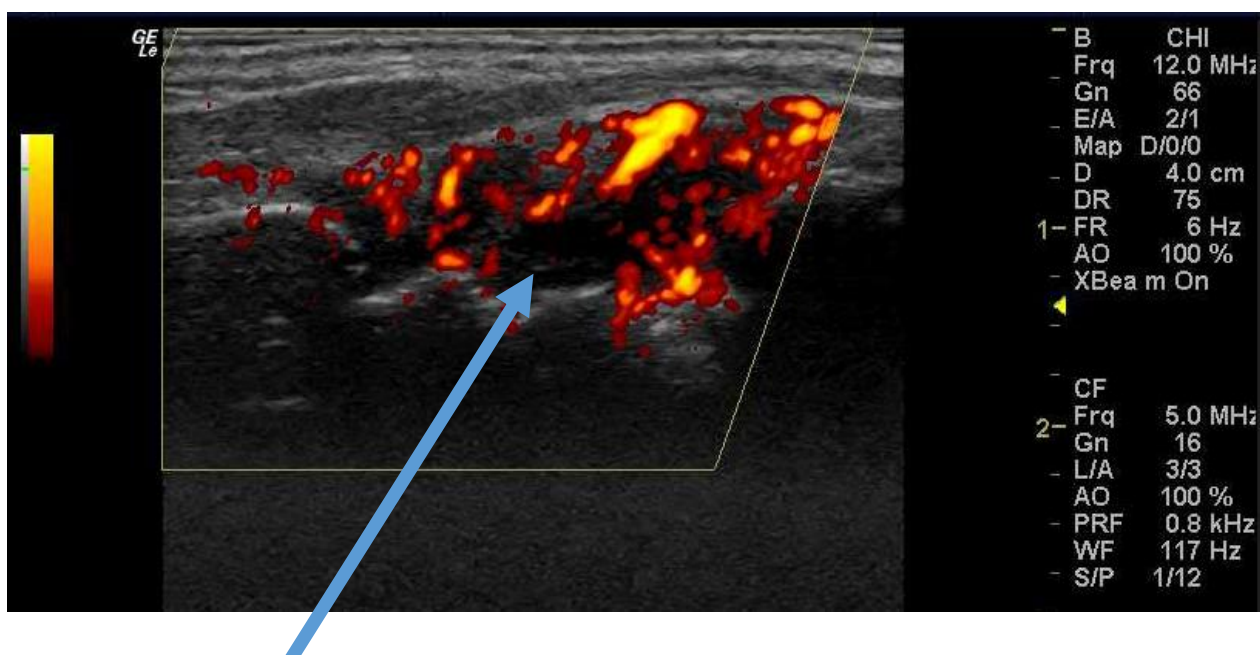
---

<b>Asimetrični artritis</b>	n (%)	<b>27 (38)</b>
Simetrični artritis	n (%)	6 (8)
Monoartikularni	n (%)	10 (14)
<b>Oligoartikularni</b>	n (%)	<b>17 (24)</b>
Poliartikularni	n (%)	6 (8)
<b>Erozije</b>	n (%)	<b>13 (18)</b>
<b>Eksudativni sinovitis</b>	n (%)	<b>18 (25)</b>

<b>Hipertrofični sinovitis (Stupanj 1)</b>	n (%)	<b>23 (32)</b>
Pozitivni PD signal		
<b>Stupanj 1</b>	n (%)	<b>14 (19)</b>
Stupanj 2	n (%)	6 (8)
Stupanj 3	n (%)	3 (4)
Tenosinovitis	n (%)	11 (15)
Entezitis	n (%)	2 (3)

UZV-ultrazvuk; SpA-spondiloartritis

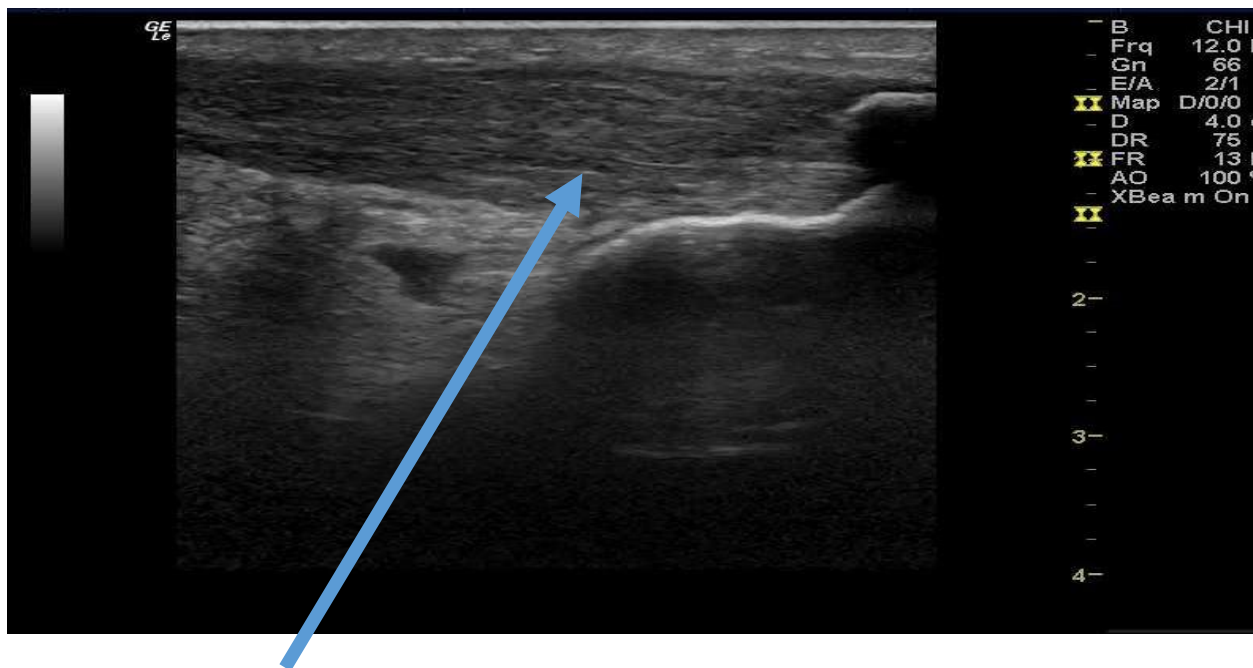
**Slika 10.** Prikaz sinovitisa ručnog zgloba sa PD signalom 3+





Eksudativni i hipertrofični sinovitis sa PD 3+

**Slika 11.** Prikaz entezitisa Ahilove tetive



Zadebljana Ahilova tetiva hipoehogenog izgleda

#### **4.6. Prikaz povezanosti reaktanata akutne faze, razine aktivnosti bolesti i fizičkog funkcioniranja sa UZV nalazima**

Iako smo pokazali da ispitanici sa pozitivnim UZV nalazom imaju veće apsolutne vrijednosti CRP-a i veće razine aktivnosti bolesti mjereno DAS28SE i DAS28CRP indeksima ( $p < 0.05$ ), 95% interval pouzdanosti uključuje vrijednost nula stoga ne možemo tvrditi sa sigurnošću da je ta tvrdnja točna (Tablica 6).

Tablica 6. Reaktanti akutne faze i mjere aktivnosti bolesti i fizičkog funkcioniranja kod ispitanika s pozitivnim i s urednim UZV nalazom

		72 HLA-B*35 pozitivna ispitanika			
		Poz UZV (n=33)	NegUZV (n=39)	P-vrijednost †	Razlika (95% CI)
SE (mm/h)	Medijan (IQR) (min-max)	9 (5-15) (1-60)	10 (5-18) (1-52)	0,743†	
CRP (mg/L)	Medijan (IQR) (min-max)	4 (1,8-7) (0,8-42)	2,9 (1-3,7) (0,3-15)	0,039†	1,1 (-0,38 – 2,6)
DAS28SE	Medijan (IQR) (min-max)	4,3 (3,1-4,8) (1,8-5,8)	3,5 (2,5-4,1) (0,4-5,7)	0,039†	0,8 (-0,1 -1,72)
DAS28CRP	Medijan (IQR) (min-max)	4,1 (3,4-4,6) (2,3-5,8)	3,4 (2,4-3,9) (1,2-4,9)	0,002†	0,7 (-0,03-1,31)
HAQ	Medijan (IQR) (min-max)	1,25 (1-1,7) (0-2,5)	1,1 (0,9-1,4) (0,4-2,3)	0,124†	

† Mann-Whitney U test

UZV-ultrazvuk; SE-sedimentacija eritrocita; CI-engl.confidence interval; CRP-C-reaktivni protein; DAS28SE-engl. Disease Activity Score 28 Erythrocyte SE; DAS28CRP- engl. DAS28 C-Reactive Protein; HAQ- engl. Health Assessment Questionnaire

#### 4.7. Prikaz povezanosti povećanih vrijednosti reaktanata akutne faze i UZV nalaza

Iako ispitanici s pozitivnim ultrazvučnim nalazom imaju veće apsolutne vrijednosti CRP-a (Tablica 6), nema statistički značajne povezanosti između povećanih vrijednosti reaktanata akutne faze (SE  $\geq$ 29mmHg i CRP  $\geq$ 5mg/L) i pozitivnih UZV nalaza (Tablica 7).

**Tablica 7.** Prikaz povezanosti povećanih vrijednosti reaktanata akutne faze (SE  $\geq$ 29mmHg i CRP $\geq$ 5mg/L) i UZV nalaza

---

72 HLA-B\*35 pozitivna ispitanika

---

		Pozitivni UZV (n=33)	Negativni UZV (n=39)	P-vrijednost*
SE ( $\geq 29$ mmHg)	n (%)	4 (12)	5 (13)	0,955*
CRP ( $\geq 5$ mg/L)	n (%)	9 (27)	6 (15)	0,344*

---

\* $\chi^2$  test

UZV-ultrazvuk; SE- sedimentacija eritrocita; CRP-C-reaktivni protein

#### 4.8. Povezanost edema koštane srži SI zglobova i perifernih manifestacija bolesti

Nije bilo statistički značajne povezanosti između edema koštane srži SI zglobova, glavnog kriterija za dijagnozu sakroiliitisa na MR snimkama i prisustva artritisa perifernih zglobova ( $\chi^2=1.51$ ;  $p=0.019$ ), tenosinovitisa ( $\chi^2=0,031$ ;  $p=0.186$ ) ili entezitisa.

#### 4.9. Prikaz aktivnosti bolesti i stupanj funkcionalnog onesposobljenja HLA-B\*35 pozitivnih ispitanika

HLA-B\*35 pozitivnim ispitanicima upitnikom BASFI izmjerena je umjerena razina funkcionalnog onesposobljenja (srednja vrijednost  $\pm$ SD (standardna devijacija);  $5,3\pm 2,16$ ) (Tablica 9). Rezultati upitnika BASFI u rangu su vrijednosti od 0 do 10, veći rezultat znači veću razinu funkcionalnog onesposobljenja. Upitnikom BASDAI izmjerena im je visoka aktivnost bolesti (srednja vrijednost  $\pm$ SD;  $6,1\pm 1,72$ ) (Tablica 9). Rezultati upitnika BASDAI u rangu su vrijednosti od 0 do 10, vrijednosti veće od 4 znače aktivnu bolest. Također im je i

upitnikom ASDAS-CRP izmjerena visoka aktivnost bolesti, (srednja vrijednost  $\pm$ SD;  $3\pm 0,64$ ) (Tablica 9). Rezultati upitnika ASDAS-CRP klasificiraju se u četiri kategorije:  $<1,3$ ,  $1,3 - 2,1$ ,  $2,1-3,5$ ,  $\geq 3,5$ , odnosno neaktivna bolest, niska aktivnost bolesti, visoka aktivnost bolesti i vrlo visoka aktivnost bolesti.

**Tablica 9.** BASFI, BASDAI i ASDAS-CRP u HLA-B\*35 pozitivnih ispitanika

HLA-B*35 pozitivni ispitanici		
BASFI	Srednja vrijednost $\pm$ SD	5,3 $\pm$ 2,16
BASDAI	Srednja vrijednost $\pm$ SD	6,1 $\pm$ 1,72
ASDAS-CRP	Srednja vrijednost $\pm$ SD	3 $\pm$ 0,64

SD-standardna devijacija; BASFI-engl. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Indeks; BASDAI: engl. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Indeks; ASDAS –CRP- engl. AS Disease Activity Score-C-reactive protein

#### 4.10. Prikaz kvalitete života HLA-B\*35 pozitivnih ispitanika

HLA-B\*35 pozitivnim ispitanicima upitnikom SF-36 izmjerena je kvaliteta života. Rezultati upitnika za svaku kategoriju iznose od 0-100%. Niže vrijednosti znače i lošiju kvalitetu života mjerenu određenom kategorijom. Prema tom upitniku, kvaliteta života HLA-B\*35 pozitivnim ispitanicima najviše je umanjena zbog fizičkih problema i ne nadaju se da će im se stanje popraviti (Tablica 10.)

**Tablica 10.** Rezultati SF-36 upitnika kod HLA-B\*35 pozitivnih ispitanika

---

	Medijan (IQR; min-maks)
PF	45 (35-50; 5-90)
RP	0 (0-25; 0-100)
RE	33 (0-100; 0-100)
E/F	40 (30-55; 5-85)
EMOT	60 (48-72; 8-96)
SF	50 (50-63; 0-100)
P	45 (23-45; 0-78)
GH	40 (30-50; 5-95)
HC	25 (25-50; 0-100)

---

SF-36-indeks kvalitete života, engl. 36-Item Short Form Survey; IQR-interkvartilni raspon; PF-fizičko funkcioniranje, engl. physical functioning; RP-ograničenja zbog fizičkog zdravlja, engl. role limitations due to physical health; RE-ograničenja zbog emocionalnih problema, engl. role limitations due to emotional problems; EF-energija/umor, engl.energy/fatigue; EMOT-emocionalno blagostanje, engl. emotional well-being; SF-socijalno funkcioniranje, engl. social functioning; P-bol, engl. pain; GH-sveukupno zdravlje, engl. general health; HC-promjena zdravstvenog stanja, engl. health change

## 5. RASPRAVA

### 5.1. HLA-B\*35 gen kao mogući uzrok spondiloartritisa

U našem svakodnevnom kliničkom radu primijetili smo povećanu učestalost HLA-B\*35 gena u bolesnika sa simptomima aksijalnog oblika SpA a bez ijednog poznatog uzroka ove bolesti: HLA-B\*27 gena, psorijaze, IBD-a, prethodne crijevne ili urogenitalne infekcije te juvenilnog oblika bolesti. Iako su prethodne studije pokazale povezanost HLA-B\*35 i SpA, nijedna od njih nije MR-om pokazala postojanje sakroiliitisa jer se do 2009.g. dijagnoza sakroiliitisa postavljala isključivo na osnovi RTG snimke SI zglobova (29, 30). Konvencionalna radiografija danas ima upitnu vrijednosti u dijagnosticiranju navedenog stanja jer su studije pokazale da postoji velika inter- i intra-varijabilnost u interpretaciji RTG snimki koja se nije popravila ni nakon individualne edukacije radiologa i reumatologa (217). Zahtjevi da se preispita uloga konvencionalne radiografije u dijagnosticiranju sakroiliitisa sve su češći, a razvoj učinkovitih terapijskih modaliteta potaknuo je uvođenje MR-a s ciljem ranog detektiranja sakroiliitisa i SpA. Prema današnjim kriterijima, konvencionalna radiografija u dijagnosticiranju ove grupe bolesti ima dijagnostičku ulogu samo u uznapredovalim oblicima bolesti jer može pokazati strukturne promjene koje su karakteristika uznapredovalog sakroiliitisa (165). Obzirom da je ta slikovna metoda u potpunosti izgubila mjesto u dijagnosticiranju sakroiliitisa u ranoj fazi bolesti u kojoj su bili naši ispitanici, svim našim ispitanicima, i HLA-B\*35 pozitivnim i HLA-B\*35 negativnim, s preliminarnom dijagnozom nediferenciranog oblika axSpa uradili smo MR SI zglobova. Naši podaci su jasno pokazali da postoji statistički signifikantna povezanost između edema koštane srži u SI zglobovima, glavne manifestacije sakroiliitisa i HLA-B\*35 gena. Iako se pokazalo da je edem koštane srži umjereno osjetljiv i umjereno specifičan za dijagnosticiranje sakroiliitisa, pokušaji da se doda još jedna odlika sakroiliitisa (entezitis, sinovitis, kapsulitis, skleroza i ankiloza) ili kombinacija navedenih odlika nisu značajno poboljšali osjetljivost bez da se izgubila specifičnost. Iako su erozije SI zglobova u kombinaciji s edemom koštane srži poboljšale osjetljivost (218), edem koštane srži zasada ostaje zlatni standard za dijagnosticiranje sakroiliitisa (219). Također, masna displazija, skleroza i ankiloza SI zgloba imaju vrlo nisku specifičnost u dijagnosticiranju sakroiliitisa (220). Obzirom da su naši ispitanici imali upalnu križobolju kratkog trajanja, nizak udio erozija i ankiloza SI zgloba na MR snimkama je bio očekivan. Povećan udio skleroza i masne displazije u obje grupe tumačimo činjenicom da su naši ispitanici bili nešto starije dobi. Moglo bi se spekulirati da je kod naših ispitanika

mehanički stres bio uzrok sakroiliitisu jer su neke nedavne studije pokazale da mehanički stres može biti okidač za nastanak promjena na MR snimkama nalik sakroiliitisu i to kod zdravih osoba, osoba koje mnogo trče ili kod žena s postpartalnom križoboljom (221-224). Zbog toga moramo naglasiti da naši ispitanici nisu bili regrutirani iz zdrave populacije, nisu bili ni rekreativni ni profesionalni trkači i niti jedna žena nije bila u postpartalnom razdoblju. Štoviše, sve ispitanike su u istraživanje uključili iskusni reumatolozi nakon isključenja drugih mogućih uzroka njihovih tegoba. Također, Winter i sur. su pokazali da osobe odoljele od SpA imaju dublje i opsežnije lezije na MR snimkama u usporedbi sa lezijama zdravih osoba, trkača i žena s postpartalnom boli (222). Vjerojatno ni svi naši ispitanici ne bi imali toliko duboke i opsežne lezije, ali to nikako ne smije biti razlog zanemarivanja ovih bolesnika. S druge strane, sakroiliitis se može naći i u nekim drugim stanjima kao što su infekcije (225, 226), bolesti odlaganja kristala, giht i pseudogiht (227, 228) te degenerativnim bolestima SI zglobova (229). Stoga je jako važno da se ne pretjera u postavljanju dijagnoze sakroiliitisa nastalog u sklopu SpA. U ovoj studiji HLA-B\*35 pozitivni ispitanici imali su visoku aktivnost bolesti mjereno upitnicima BASADI i ASDAS-CRP što je bilo za očekivati jer su upitnici sasvim (BASDAI) ili većim dijelom (ASDAS-CRP) bazirani na subjektivnoj procjeni bolesnika koja ih je i dovela liječniku i na temelju koje su liječnici postavili dijagnozu SpA. Svjesni smo da ove vrijednosti mogu ponekad biti i više zbog pridružene fibromialgije (FM) što nije neuobičajeno jer FM često prati većinu upalnih reumatskih bolesti i svojim simptomima može utjecati na vrijednosti upitnika (230). Naši bolesnici imali su i visoku razinu funkcionalne onesposobljenosti mjereno upitnikom BASFI i sniženu kvalitetu života mjereno upitnikom SF-36 što je često kod bolesnika oboljelih od axSpA (231, 232).

Također moramo izdvojiti podatak da je 46% HLA-B\*35 pozitivnih ispitanika imalo sinovitis perifernih zglobova koji smo potvrdili ultrazvukom. U sadašnjoj reumatološkoj praksi UZV se koristi za evaluaciju zglobnih i tetivnih tegoba, bilo da se evaluira ako su evidentni u kliničkom pregledu odnosno da se potvrdi ili odbaci njihova prisutnost u slučaju da su klinički znaci oskudni (233, 234). Ovo je od iznimne važnosti pogotovo ako anamnestičkim podacima, kliničkim pregledom i serološkim testovima nije moguće sa sigurnošću utvrditi o kojem se tipu artritisa radi. Informacija o broju i veličini zahvaćenih zglobova (mali ili veliki) i obrascu zahvaćanja zglobova (simetrično/asimetrično), iako ponekad slična u različitim tipovima artritisa, može pomoći u odluci o kojem se točno tipu artritisa radi (235). Kod naših ispitanika s kliničkom slikom nediferenciranog axSpA, UZV-om smo detektirali uglavnom asimetrični i oligoartikularni oblik artritisa donjih udova što bi odgovaralo kliničkoj slici drugih poznatih oblika SpA kao što su AS, ReA i SpA vezan za IBD tip za kojeg je već

opisana povezanost s HLA-B\*35 (236). Visok udio ispitanika koji su imali zahvaćene male zglobove šaka mogli bi objasniti činjenicom da neki oblici SpA kao što su SpA vezan za IBD tip 2 i psorijatični oblik SpA, često zahvaćaju šake (237, 238). Povezanost HLA-B\*35 i artritisa perifernih zglobova već je ranije opisana od strane Dubosta i sur., ali je artritis bio dijagnosticiran isključivo kliničkim pregledom. Za naglasiti je činjenice da su 70% bolesnika uključenih u tu studiju bile žene, slično kao i u našoj studiji. Također, 28 od 50 bolesnika imalo je i križobolju koja nije opisana, odnosno nije klasificirana kao upalna ili mehanička. Iako su Dubost i sur. prepostavili da je ovaj RF negativan artritis perifernih zglobova zaseban klinički entitet, mi smo mišljenja da je on vjerojatnije bio dio kliničke slike SpA, bilo perifernog, bilo aksijalnog oblika SpA (239). Povezanost HLA-B\*35 gena i artritisa perifernih zglobova opisana je i u studiji Orcharda i sur. koji su pokazali povezanost HLA-B\*35 sa SpA vezanim za IBD u studiji koja je uključila gotovo 1500 bolesnika sa ulceroznim kolitisom i Chronovom bolešću (237). U našoj studiji, serumska protutijela, RF i anti-CCP detektirana su u svega par ispitanika, ali ni jedan od njih nije ispunio ACR (Američko reumatološko društvo, engl. *American College of Rheumatology*)/EULAR klasifikacijske kriterije za RA iz 2010. godine kao ni za neki drugi poznati oblik artritisa (240). Nađene su samo nešto veća aktivnost bolesti i nešto veće vrijednosti CRP-a kod bolesnika s pozitivnim UZV nalazima. Razlog za to vjerojatno bi se mogao objasniti činjenicom da osobe koje boluju od periferne forme diferenciranog oblika SpA rijetko imaju destruktivne oblike artritisa koji su udruženi s visokim parametrima upale kao što to imaju osobe oboljele od RA (241). Istraživanje je pokazalo da HLA-B\*35 pozitivni bolesnici češće koriste GK lijekove nego li HLA-B\*35 negativni. Ovu činjenicu mogli bismo protumačiti ozbiljnijom kliničkom slikom koju HLA-B\*35 pozitivni bolesnici imaju obzirom na veću prevalenciju sinovitisa perifernih zglobova i veći udio bolesnika s povišenim CRP-om. Ova činjenica nas nije iznenadila obzirom da GK imaju jaki protuupalni i imunosupresivni učinak i da je poznato da niske doze GK usporavaju oštećenje zgloba (242). Stoga je i preporuka i uobičajena praksa koristiti ih za indukciju remisije nekih oblika perifernih artritisa dok lijekovi iz skupine DMARD ne postignu učinak (243). Samo se nekolicina ispitanika tužila na bolne i otečene tetive ili njihova hvatišta i UZV je uglavnom pokazao tenosinovitis, dok je entezitis detektiran u samo dva ispitanika. Ovakav mali broj tenosinovitisa i entezitisa nije bio očekivan obzirom da su oni važna klinička i UZV obilježja ovih bolesnika (244). Mišljenja smo da razlog za ovo leži u činjenici da smo UZV-om evaluirali samo bolna mjesta, a ne određene tetive ili enteze kako to sugeriraju neki autori (244). Poznato je da kod ovih bolesnika postoji značajna prevalencija asimptomatskih entezitisa (245). Stoga, iako postoji



određen stupanj neslaganja oko toga koje bi se točno enteze morale evaluirati, smatra se da bi bilo potrebno evaluirati ih bez obzira jesu li bolne ili ne. Također, neki naši ispitanici su bili adipozni, a entezitis u adipoznoj osobi je teško klinički detektirati (244). Moguće je da smo zbog adipoziteta detektirali manji broj bolnih enteza i zbog toga manji broj i evaluirali UZV-om.

U zaključku, prisustvo upalne križobolje i bolnih i otečenih zglobova i tetiva budi sumnju na prisustvo SpA. Prisustvo HLA-B\*27, psorijaze, IBD-a ili nedavne infekcije olakšava postavljanje dijagnoze. U odsustvu ovih odlika, bolesnici često prođu neprepoznati i neadekvatno liječeni. Ovo istraživanje je pokazalo da je HLA-B\*35 potencijalni rizični čimbenik za razvoj sakroiliitisa i sinovitisa perifernih zglobova kod bolesnika s kliničkom slikom nediferenciranog axSpA. Vjerujemo da prisustvo HLA-B\*35 opravdava kompletnu reumatološku obradu baš kao i kod bolesnika s diferenciranim oblikom bolesti. Također, obzirom da bolesnici s nediferenciranim oblikom SpA mogu s vremenom razviti diferencirani oblik, točnije PsA ili SpA vezan IBD, prisustvo HLA-B\*35 trebalo bi kod reumatologa probuditi sumnju na mogući razvoj psorijaze ili IBD-a ili čak na moguće prisustvo klinički tihe upale crijeva. Kako su kliničke studije na IL-17 blokatorima pokazale da ovi lijekovi mogu dovesti do razvoja IBD-a ili pogoršati kliničku sliku postojeće bolesti, prisustvo HLA-B\*35 trebalo bi upućivati na oprez prilikom biranja biološkog lijeka (246). Naime, IL-17 ima specifične uloge za različita tkiva, zaštitnu za crijevo i štetnu u zglobovima te bi liječenje s blokatorima TNF-a mogao biti bolji izbor za ove bolesnike.

Unatoč tome što smo danas daleko odmakli u razumijevanju patogeneze SpA, u svakodnevnoj praksi osim kliničke slike i slikovne dijagnostike u postavljanju dijagnoze pomaže nam samo HLA tipizacija. Analiza gena izvan HLA sustava i kompleksnog procesa antigenskog procesuiranja i prezentiranja dostupna je samo u znanstvenim istraživanjima. Jasno je da je uvođenje MR-a u klasifikacijske kriterije za aksijalni oblik SpA bio značajan korak unaprijed no MR je relativno skupa pretraga i nije lako dostupna u velikom dijelu svijeta. Zbog toga prisustvo HLA-B\*35 gena opravdava ranu implementaciju MR-a u detekciji sakroiliitisa, ali i UZV-a u detekciji perifernih manifestacija kod HLA-B\*35 pozitivnih bolesnika s preliminarnom dijagnozom nediferenciranog SpA sa svrhom ranog prepoznavanja ovih bolesti i ranog uvođenja terapijskih modaliteta, naročito učinkovite biološke terapije. Ovakav pristup može spriječiti razvoj oštećenja zglobova, nesposobnosti i invaliditeta te podići kvalitetu života u ovih bolesnika.

## **5.2. Ograničenja i prednosti istraživanja**

Kao što smo već naveli, UZV-om smo evaluirali samo bolne i otečene tetive. Također, MR snimke očitao je samo jedan radiolog, kao što je i UZV pretragu izvodio samo jedan liječnik, no oboje su stručnjaci u svojim područjima rada. U vrijeme kad je studija bila u tijeku, jedino je liječnik koji je izvodio UZV pretragu imao potrebni stupanj 2 kompetencija certificirano prema EULAR-ovim smjericama u izvođenju mišićno-koštanog UZV-a. Obzirom da je po jedan liječnik izvodio obje ove pretrage, varijabilnost između ispitivača nije urađena kao ni varijabilnost unutar ispitivača koji je izvodio UZV pretragu. Za potvrditi statistički značajnu povezanost između povećane vrijednosti CRP-a i povećane razine aktivnosti bolesti s pozitivnim UZV nalazima bilo bi potrebno uključiti veći broj ispitanika. Nadalje, samo su HLA-B\*35 pozitivni bolesnici testirani upitnicima BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP i SF-36. Postaviti ranu dijagnozu bolesti i započeti pravovremeno liječenje osnovni su zahtjevi suvremene reumatologije. Ovakav pristup sprječava razvoj destruktivnih oblika bolesti koji dovode do različitih stupnjeva onesposobljenosti i invaliditeta. Ovo istraživanje je prvo MR-om pokazalo prisustvo sakroiliitisa kod bolesnika s HLA-B\*35 pozitivnim nediferenciranim oblikom SpA kao što to preporučuju najnovije ASAS smjernice te UZV-om potvrdilo prisustvo artritisa perifernih zglobova u ovih bolesnika. Dakle, ovo istraživanje opravdava ranu implementaciju MR-a i UZV-a u HLA-B\*35 pozitivnih bolesnika s kliničkom slikom nediferenciranog SpA te pomaže u odabiru pravovremenog i ciljanog liječenja. Također, ovo istraživanje je važno jer može podići svijest gastroenterologa i dermatologa o postojanju pridružene reumatološke bolesti te im pomoći u odabiru vrste liječenja.

## 6. ZAKLJUČCI

Ovo istraživanje je pokazalo da je HLA-B\*35 gen potencijalni rizični čimbenik za razvoj sakroiliitisa i SpA.

Također, ovo istraživanje je pokazalo da je HLA-B\*35 potencijalni rizični čimbenik za razvoj artritisa perifernih zglobova koji je vjerojatno dio kliničke slike SpA.

Prisustvo HLA-B\*35 kod bolesnika s kliničkom slikom nediferenciranog SpA opravdava njihovo rano upućivanje na MR sakroilijakalnih zglobova kao i ultrazvučnu verifikaciju oteklina i/ili bolova u zglobovima i tetivama.

Prisustvo HLA-B\*35 opravdava praćenje ovih bolesnika od strane reumatologa čak i u slučaju urednog nalaza MR-a sakroilijakalnih zglobova.

Ovakav pristup omogućava rano prepoznavanje SpA i rani početak liječenja u svrhu spriječavanja nastanka trajnih strukturalnih oštećenja i posljedično različitog stupnja onesposobljenosti i invaliditeta ovih bolesnika.

## 7. LITERATURA

1. Dougados M, Hochberg MC. Why is the concept of spondyloarthropathies important? Best practice & research Clinical rheumatology. 2002;16(4):495-505.
2. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. Journal of autoimmunity. 2014;48-49:128-33.
3. Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management. London2017: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2017 Feb 28. (NICE Guideline, No.65.)
4. Braun J, Sieper J. Building consensus on nomenclature and disease classification for ankylosing spondylitis: results and discussion of a questionnaire prepared for the International Workshop on New Treatment Strategies in Ankylosing Spondylitis, Berlin, Germany, 18-19 January 2002. Annals of the rheumatic diseases. 2002;61 Suppl 3:iii61-7.
5. Feldtkeller E, Lemmel EM, Russell AS. Ankylosing spondylitis in the pharaohs of ancient Egypt. Rheumatol Int. 2003;23(1):1-5.
6. Bywaters EG. Historical aspects of ankylosing spondylitis. Rheumatology and rehabilitation. 1979;18(4):197-203.
7. Spencer, D., Sturrock, R., & Buchanan, W. (1980). Ankylosing spondylitis: Yesterday and Today. Medical History, 24(1), 60-69.
8. Forestier J. Gilbert Scott memorial oration. Ankylosing spondylitis at the beginning of the century. *Rheumatism* (Journal of the Charterhouse Rheumatism Clinic) 1964; 20:28–53.
9. Forestier J, Jacqueline F, Rolesquerol J, eds. Ankylosing spondylitis: clinical considerations, roentgenology, pathologic anatomy, treatment. Springfield (IL): Charles C Thomas; 1956.
10. Weiss HA, Darby SC, Fearn T, Doll R. Leukemia mortality after X-ray treatment for ankylosing spondylitis. Radiation research. 1995;142 (1):1-11.
11. Weiss HA, Darby SC, Doll R. Cancer mortality following X-ray treatment for ankylosing spondylitis. International journal of cancer. 1994;59(3):327-38.
12. Smith PG, Doll R. Mortality among patients with ankylosing spondylitis after a single treatment course with x rays. Br Med J (Clin Res Ed). 1982;284(6314):449-60.
13. Wick RR, Gossner W. Follow-up study of late effects in 224Ra treated ankylosing spondylitis patients. Health physics. 1983; 44 Suppl 1:187-95.
14. Zeidler H, Calin A, Amor B. A historical perspective of the spondyloarthritis. Current opinion in rheumatology. 2011;23(4):327-33.

15. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine*. 1974;53(5):343-64.
16. Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A, Walters D, Oates JK, James DC. Reiter's disease and HL-A 27. *Lancet*. 1973; 302 (7836): 996-8.
17. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *The New England journal of medicine*. 1973;288(14):704-6.
18. Reveille JD, Hirsch R, Dillon CF, Carroll MD, Weisman MH. The prevalence of HLA-B27 in the US: data from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(5):1407-11.
19. Sims AM, Wordsworth BP, Brown MA. Genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Current molecular medicine*. 2004;4(1):13-20.
20. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(11):883-6.
21. Taurog JD. The mystery of HLA-B27: if it isn't one thing, it's another. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(8):2478-81.
22. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewe R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis research & therapy*. 2016;18:196.
23. Madden DR. The three-dimensional structure of peptide-MHC complexes. *Annual review of immunology*. 1995;13:587-622.
24. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, i sur. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40(10):1823-8.
25. Reveille JD. The genetic basis of autoantibody production. *Autoimmunity reviews*. 2006;5(6):389-98.
26. Dashti N, Mahmoudi M, Aslani S, Jamshidi A. HLA-B\*27 subtypes and their implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Gene*. 2018;670:15-21.
27. Wang G, Kim TH, Li Z, Cortes A, Kim K, Bang SY, i sur. MHC associations of ankylosing spondylitis in East Asians are complex and involve non-HLA-B27 HLA contributions. *Arthritis research & therapy*. 2020;22(1):74.

28. O'Rielly DD, Rahman P. Genetic, Epigenetic and Pharmacogenetic Aspects of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2015;41(4):623-42.
29. Kamanli A, Ardicoglu O, Godekmerdan A. HLA-b27 subtypes in patients with spondylarthropathies, IgE levels against some allergens and their relationship to the disease parameters. *Bratislavske lekarske listy*. 2009;110(8):480-5.
30. Said-Nahal R, Miceli-Richard C, Berthelot JM, Duche A, Dernis-Labous E, Le Blevec G, i sur. The familial form of spondylarthropathy: a clinical study of 115 multiplex families. *Groupe Francais d'Etude Genetique des Spondylarthropathies*. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(6):1356-65.
31. Cortes A, Hadler J, Pointon JP, Robinson PC, Karaderi T, Leo P, i sur. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nature genetics*. 2013;45(7):730-8.
32. Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, Su Z, Harvey D, Kochan G, i sur. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nature genetics*. 2011;43(8):761-7.
33. Reveille JD, Sims AM, Danoy P, Evans DM, Leo P, Pointon JJ, i sur. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nature genetics*. 2010;42(2):123-7.
34. Lin Z, Bei JX, Shen M, Li Q, Liao Z, Zhang Y, i sur. A genome-wide association study in Han Chinese identifies new susceptibility loci for ankylosing spondylitis. *Nature genetics*. 2011;44(1):73-7.
35. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A, i sur. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nature genetics*. 2007;39(11):1329-37.
36. Kanaseki T, Blanchard N, Hammer GE, Gonzalez F, Shastri N. ERAAP synergizes with MHC class I molecules to make the final cut in the antigenic peptide precursors in the endoplasmic reticulum. *Immunity*. 2006;25(5):795-806.
37. Strange A, Capon F, Spencer CC, Knight J, Weale ME, Allen MH, i sur. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nature genetics*. 2010;42(11):985-90.
38. Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, i sur. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behcet's disease and epistasis between HLA-B\*51 and ERAP1. *Nature genetics*. 2013;45(2):202-7.

39. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, Cortes A, Bethune J, Han B, *i sur*. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nature genetics*. 2016;48(5):510-8.
40. van den Berg WB, McInnes IB. Th17 cells and IL-17 a--focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2013;43(2):158-70.
41. Lindstrom U, Olofsson T, Wedren S, Qirjazo I, Askling J. Impact of extra-articular spondyloarthritis manifestations and comorbidities on drug retention of a first TNF-inhibitor in ankylosing spondylitis: a population-based nationwide study. *RMD open*. 2018;4(2):e000762.
42. Molto A, Nikiphorou E. Comorbidities in Spondyloarthritis. *Frontiers in medicine*. 2018;5:62.
43. Cypers H, Varkas G, Beeckman S, Debusschere K, Vogl T, Roth J, *i sur*. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(7):1357-62.
44. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006; 20:451–471.
45. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, *i sur*. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(3):414-7.
46. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):65-73.
47. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernandez-Sueiro JL, *i sur*. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *The Journal of experimental medicine*. 1994;180(6):2359-64.
48. Rath HC, Herfarth HH, Ikeda JS, Grenther WB, Hamm TE, Jr., Balish E, *i sur*. Normal luminal bacteria, especially *Bacteroides* species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/human beta2 microglobulin transgenic rats. *The Journal of clinical investigation*. 1996;98(4):945-53.
49. Gomez-Simmonds A, Uhlemann AC. Clinical Implications of Genomic Adaptation and Evolution of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *The Journal of infectious diseases*. 2017;215(suppl\_1):S18-S27.
50. Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. *Clinical Microbiology Reviews* 2004; 17: 348–369.

51. Lin P, Bach M, Asquith M, Lee AY, Akileswaran L, Stauffer P, i sur. HLA-B27 and human beta2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. *PloS one*. 2014;9(8):e105684.
52. Costello ME, Ciccia F, Willner D, Warrington N, Robinson PC, Gardiner B, i sur. Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(3):686-91.
53. Tapia-Serrano R, Jimenez-Balderas FJ, Murrieta S, Bravo-Gatica C, Guerra R, Mintz G. Testicular function in active ankylosing spondylitis. Therapeutic response to human chorionic gonadotrophin. *The Journal of rheumatology*. 1991;18(6):841-8.
54. Aydin T, Karacan I, Demir SE, Sahin Z. Bone loss in males with ankylosing spondylitis: its relation to sex hormone levels. *Clinical endocrinology*. 2005;63(4):467-9.
55. Kebapcilar L, Bilgir O, Alacacioglu A, Yildiz Y, Taylan A, Gunaydin R, i sur. Impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with ankylosing spondylitis. *Journal of endocrinological investigation*. 2010;33(1):42-7.
56. Cai G, Wang L, Fan D, Xin L, Liu L, Hu Y, i sur. Vitamin D in ankylosing spondylitis: review and meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2015;438:316-22.
57. Schittenhelm RB, Sian TC, Wilmann PG, Dudek NL, Purcell AW. Revisiting the arthritogenic peptide theory: quantitative not qualitative changes in the peptide repertoire of HLA-B27 allotypes. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(3):702-13.
58. Appel H, Kuon W, Kuhne M, Wu P, Kuhlmann S, Kollnberger S, i sur. Use of HLA-B27 tetramers to identify low-frequency antigen-specific T cells in Chlamydia-triggered reactive arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2004;6(6):R521-34.
59. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, Tran TM, Sharma R, Dressel R, i sur. Spondylarthritis in HLA-B27/human beta2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(7):1977-84.
60. Antoniou AN, Lenart I, Guiliano DB. Pathogenicity of Misfolded and Dimeric HLA-B27 Molecules. *International journal of rheumatology*. 2011;2011:486856.
61. Rashid T, Ebringer A. Ankylosing spondylitis is linked to Klebsiella--the evidence. *Clinical rheumatology*. 2007;26(6):858-64.
62. Ramos M, Alvarez I, Sesma L, Logean A, Rognan D, Lopez de Castro JA. Molecular mimicry of an HLA-B27-derived ligand of arthritis-linked subtypes with chlamydial proteins. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(40):37573-81.



63. Colbert RA, DeLay ML, Layh-Schmitt G, Sowders DP. HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies. *Advances in experimental medicine and biology*. 2009;649:217-34.
64. Colbert RA, DeLay ML, Layh-Schmitt G, Sowders DP. HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies. *Prion*. 2009;3(1):15-26.
65. Chen B, Li J, He C, Li D, Tong W, Zou Y, i sur. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (Review). *Molecular medicine reports*. 2017;15(4):1943-51.
66. Antoniou AN, Ford S, Taurog JD, Butcher GW, Powis SJ. Formation of HLA-B27 homodimers and their relationship to assembly kinetics. *The Journal of biological chemistry*. 2004;279(10):8895-902.
67. Turner MJ, Sowders DP, DeLay ML, Mohapatra R, Bai S, Smith JA, i sur. HLA-B27 misfolding in transgenic rats is associated with activation of the unfolded protein response. *J Immunol*. 2005;175(4):2438-48.
68. Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Rizzo A, Guggino G, Raimondo S, Giardina A, i sur. Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(8):1566-74.
69. Ciccia F, Haroon N. Autophagy in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*. 2016;35(6):1433-6.
70. O'Rielly DD, Uddin M, Codner D, Hayley M, Zhou J, Pena-Castillo L, i sur. Private rare deletions in SEC16A and MAMDC4 may represent novel pathogenic variants in familial axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(4):772-9.
71. Colbert RA. HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies: not so groovy after all? *The Journal of rheumatology*. 2000;27(5):1107-9.
72. Antoniou AN, Lenart I, Guiliano DB. Pathogenicity of Misfolded and Dimeric HLA-B27 Molecules. *International journal of rheumatology*. 2011;2011:486856.
73. Rysnik O, McHugh K, van Duivenvoorde L, van Tok M, Guggino G, Taurog J, i sur. Non-conventional forms of HLA-B27 are expressed in spondyloarthritis joints and gut tissue. *Journal of autoimmunity*. 2016;70:12-21.
74. Saveanu L, Carroll O, Lindo V, Del Val M, Lopez D, Lepelletier Y, i sur. Concerted peptide trimming by human ERAP1 and ERAP2 aminopeptidase complexes in the endoplasmic reticulum. *Nature immunology*. 2005;6(7):689-97.
75. Chang SC, Momburg F, Bhutani N, Goldberg AL. The ER aminopeptidase, ERAP1, trims precursors to lengths of MHC class I peptides by a "molecular ruler" mechanism.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005;102(47):17107-12.

76. Saric T, Chang SC, Hattori A, York IA, Markant S, Rock KL, i sur. An IFN-gamma-induced aminopeptidase in the ER, ERAP1, trims precursors to MHC class I-presented peptides. *Nature immunology*. 2002;3(12):1169-76.

77. Cortes A, Hadler J, Pointon JP, Robinson PC, Karaderi T, Leo P, i sur. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nature genetics*. 2013;45(7):730-8.

78. Reveille JD. An update on the contribution of the MHC to AS susceptibility. *Clinical rheumatology*. 2014;33(6):749-57.

79. Tsui FW, Haroon N, Reveille JD, Rahman P, Chiu B, Tsui HW, i sur. Association of an ERAP1 ERAP2 haplotype with familial ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(4):733-6.

80. Bowness P, Ridley A, Shaw J, Chan AT, Wong-Baeza I, Fleming M, i sur. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol*. 2011;186(4):2672-80.

81. Ridley A, Hatano H, Wong-Baeza I, Shaw J, Matthews KK, Al-Mossawi H, i sur. Activation-Induced Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor 3DL2 Binding to HLA-B27 Licenses Pathogenic T Cell Differentiation in Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(4):901-14.

82. Bowness P, Ridley A, Shaw J, Chan AT, Wong-Baeza I, Fleming M, i sur. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol*. 2011;186(4):2672-80.

83. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, i sur. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nature immunology*. 2005;6(11):1123-32.

84. van den Berg WB, McInnes IB. Th17 cells and IL-17 a--focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2013;43(2):158-70.

85. Konya C, Paz Z, Apostolidis SA, Tsokos GC. Update on the role of Interleukin 17 in rheumatologic autoimmune diseases. *Cytokine*. 2015;75(2):207-15.

86. Torchinsky MB, Blander JM. T helper 17 cells: discovery, function, and physiological trigger. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2010;67(9):1407-21.

87. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, i sur. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR-gammat+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nature medicine*. 2012;18(7):1069-76.
88. Dang EV, Barbi J, Yang HY, Jinasena D, Yu H, Zheng Y, i sur. Control of T(H)17/T(reg) balance by hypoxia-inducible factor 1. *Cell*. 2011;146(5):772-84.
89. Veldhoen M, Hirota K, Westendorf AM, Buer J, Dumoutier L, Renault JC, i sur. The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. *Nature*. 2008;453(7191):106-9.
90. Appel H, Maier R, Wu P, Scheer R, Hempfing A, Kayser R, i sur. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis research & therapy*. 2011;13(3):R95.
91. Babaie F, Hasankhani M, Mohammadi H, Safarzadeh E, Rezaeiemanesh A, Salimi R, i sur. The role of gut microbiota and IL-23/IL-17 pathway in ankylosing spondylitis immunopathogenesis: New insights and updates. *Immunology letters*. 2018;196:52-62.
92. Gracey E, Qaiyum Z, Almaghlouth I, Lawson D, Karki S, Avvaru N, i sur. IL-7 primes IL-17 in mucosal-associated invariant T (MAIT) cells, which contribute to the Th17-axis in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(12):2124-32.
93. Kenna TJ, Davidson SI, Duan R, Bradbury LA, McFarlane J, Smith M, i sur. Enrichment of circulating interleukin-17-secreting interleukin-23 receptor-positive gamma/delta T cells in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(5):1420-9.
94. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nature reviews Immunology*. 2010;10(7):479-89.
95. Woolf E, Xiao C, Fainaru O, Lotem J, Rosen D, Negreanu V, i sur. Runx3 and Runx1 are required for CD8 T cell development during thymopoiesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(13):7731-6.
96. Lian Z, Chai W, Shi LL, Chen C, Liu J, Wang Y. Analysis of PPARGC1B, RUNX3 and TBKBP1 polymorphisms in Chinese Han patients with ankylosing spondylitis: a case-control study. *PloS one*. 2013;8(4):e61527
97. Cho SM, Jung SH, Chung YJ. A Variant in RUNX3 Is Associated with the Risk of Ankylosing Spondylitis in Koreans. *Genomics & informatics*. 2017;15(2):65-8.

98. Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, Su Z, Harvey D, Kochan G, i sur. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nature genetics*. 2011;43(8):761-7.
99. Eghtedari AA, Davis P, Bacon PA. Immunological reactivity in ankylosing spondylitis. Circulating immunoblasts, autoantibodies, and immunoglobulins. *Annals of the rheumatic diseases*. 1976;35(2):155-7.
100. Wang DM, Lin L, Peng JH, Gong Y, Hou ZD, Chen SB, i sur. Pannus inflammation in sacroiliitis following immune pathological injury and radiological structural damage: a study of 193 patients with spondyloarthritis. *Arthritis research & therapy*. 2018;20(1):120.
101. Baeten D, Demetter P, Cuvelier C, Van Den Bosch F, Kruithof E, Van Damme N, i sur. Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(12):945-53.
102. Cunnane G, Bresnihan B, FitzGerald O. Immunohistologic analysis of peripheral joint disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism*. 1998;41(1):180-2.
103. van Kuijk AW, Reinders-Blankert P, Smeets TJ, Dijkmans BA, Tak PP. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(12):1551-7.
104. Smeets TJ, Dolhain RJ, Breedveld FC, Tak PP. Analysis of the cellular infiltrates and expression of cytokines in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis and reactive arthritis. *The Journal of pathology*. 1998;186(1):75-81.
105. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, Vandooren B, Foell D, Roth J, i sur. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2005;7(3):R569-80.
106. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, Sonne O, Hoffman HJ, Law SK, i sur. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature*. 2001;409(6817):198-201.
107. Rubio Vargas R, Melguizo Madrid E, Gonzalez Rodriguez C, Navarro Sarabia F, Dominguez Quesada C, Ariza Ariza R, i sur. Association between serum dickkopf-1 levels and disease duration in axial spondyloarthritis. *Reumatologia clinica*. 2017;13(4):197-200.
108. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Hawkey P, Henshaw K, i sur. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(6):534-7.

109. Francois RJ, Braun J, Khan MA. Entheses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritides. *Current opinion in rheumatology*. 2001;13(4):255-64.
110. Poddubnyy D, Rudwaleit M. Early spondyloarthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2012;38(2):387-403.
111. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, i sur. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nature reviews Rheumatology*. 2017;13(12):731-41.
112. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(2):569-78.
113. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, i sur. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(6):784-8.
114. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *Jama*. 1977;237(24):2613-4.
115. Kubiak EN, Moskovich R, Errico TJ, Di Cesare PE. Orthopaedic management of ankylosing spondylitis. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2005;13(4):267-78.
116. Whang PG, Goldberg G, Lawrence JP, Hong J, Harrop JS, Anderson DG, i sur. The management of spinal injuries in patients with ankylosing spondylitis or diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a comparison of treatment methods and clinical outcomes. *Journal of spinal disorders & techniques*. 2009;22(2):77-85.
117. Finkelstein JA, Chapman JR, Mirza S. Occult vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Spinal cord*. 1999;37(6):444-7.
118. Hitchon PW, From AM, Brenton MD, Glaser JA, Torner JC. Fractures of the thoracolumbar spine complicating ankylosing spondylitis. *Journal of neurosurgery*. 2002;97(2 Suppl):218-22.
119. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(1):85-9.
120. Backhaus M, Citak M, Kalicke T, Sobottke R, Russe O, Meindl R, i sur. [Spine fractures in patients with ankylosing spondylitis: an analysis of 129 fractures after surgical treatment]. *Der Orthopade*. 2011;40(10):917-20, 22-4.

121. Bernd L, Blasius K, Lukoschek M. [Spinal fractures in ankylosing spondylitis]. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete*. 1992;130(1):59-63.
122. Ciurea A, Scherer A, Exer P, Bernhard JJ, Dudler J, Beyeler B, i sur. Tumor necrosis factor alpha inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum*. 2013; 65:3096–106.
123. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, i sur. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009; 60:717–27.
124. Vander Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, Mielants H, de Vlam K, Lenaerts J, i sur. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66:1072–7.
125. Paramarta JE, De Rycke L, Ambarus CA, Tak PP, Baeten D. Undifferentiated spondyloarthritis vs ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: a real-life prospective cohort study of clinical presentation and response to treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:1873–8.
126. Heuft-Dorenbosch L, van Tubergen A, Spoorenberg A, Landewé R, Dougados M, Mielants H, i sur. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum*. 2004;51: 154–9.
127. Acosta Felquer ML, FitzGerald O. Peripheral joint involvement in psoriatic arthritis patients. *Clinical and experimental rheumatology*. 2015;33(5 Suppl 93):S26-30.
128. Pérez Alamino R, Maldonado Cocco J a, Citera G, Arturi P, Vazquez-Mellado J, Sampaio-Barros PD, i sur. Differential features between primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Rheumatol*. 2011;38:1656–60.
129. Kavanaugh A, Mease P: Treatment of psoriatic arthritis with tumor necrosis factor inhibitors: longer-term outcomes including enthesitis and dactylitis with golimumab treatment in the Longterm Extension of a Randomized, Placebo-controlled Study (GOREVEAL). *J Rheumatol* 2012; (Suppl. 89): 90-3.
130. Gladman DD, Chandran V: Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 25-31.
131. Olivieri I, Scarano E, Padula A, Giasi V, Priolo F. Dactylitis, a term for different digit diseases. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2006;35(5):333-40.

132. Weiss PF. Diagnosis and treatment of enthesitis-related arthritis. *Adolescent health, medicine and therapeutics*. 2012;2012(3):67-74.
133. Apostolakos J, Durant TJ, Dwyer CR, Russell RP, Weinreb JH, Alaei F, et al. The enthesis: a review of the tendon-to-bone insertion. *Muscles, ligaments and tendons journal*. 2014;4(3):333-42.
134. Mander M, Simpson JM, McLellan A, Walker D, Goodacre JA, Dick WC. Studies with an enthesis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1987; 46:197–202.
135. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(2):127-32.
136. Heuft-Dorenbosch L, van Tubergen A, Spoorenberg A, Landewé R, Dougados M, Mielants H, et al. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum*. 2004;51:154–9.
137. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:955–9.
138. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 74:65–73.
139. Exarchou S, Redlund-Johnell I, Karlsson M, Mellstrom D, Ohlsson C, Turesson C, et al. The prevalence of moderate to severe radiographic sacroiliitis and the correlation with health status in elderly Swedish men—the MrOS study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013; 14:352.
140. Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(1):61-4.
141. Ea HK, Liote F, Lot G, Bardin T. Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis: successful treatment with lumboperitoneal shunting. *Spine*. 2010;35(24):E1423-9.
142. Ozkan Y. Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis. *Journal of clinical medicine research*. 2016;8(6):427-30.
143. Palazzi C, S DA, Lubrano E, Olivieri I. Aortic involvement in ankylosing spondylitis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2008;26(3 Suppl 49):S131-4.
144. Momeni M, Taylor N, Tehrani M. Cardiopulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *International journal of rheumatology*. 2011;2011:728471.

145. Donmez S, Pamuk ON, Pamuk GE, Aydogdu E, Inman R. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. *Rheumatology international*. 2013;33(7):1725-9.
146. Meier K, Schloegl A, Poddubnyy D, Ghoreschi K. Skin manifestations in spondyloarthritis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2020;12:1759720X20975915.
147. El Maghraoui A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis. *Joint bone spine*. 2004;71(4):291-5.
148. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Zeidler H, Veys E, i sur. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(4):971-4.
149. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, i sur. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(6):770-6.
150. Aouad K, Ziade N, Baraliakos X. Structural progression in axial spondyloarthritis. *Joint bone spine*. 2020;87(2):131-6.
151. Baraliakos X, Szumski A, Koenig AS, Jones H. The role of C-reactive protein as a predictor of treatment response in patients with ankylosing spondylitis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2019;48(6):997-1004.
152. Sudol-Szopinska I, Kwiatkowska B, Wlodkowska-Korytkowska M, Matuszewska G, Grochowska E. Diagnostics of Sacroiliitis According to ASAS Criteria: A Comparative Evaluation of Conventional Radiographs and MRI in Patients with a Clinical Suspicion of Spondyloarthropathy. Preliminary Results. *Polish journal of radiology*. 2015;80:266-76.
153. Resnick D, Niwayama G, Goergen TG. Comparison of radiographic abnormalities of the sacroiliac joint in degenerative disease and ankylosing spondylitis. *AJR American journal of roentgenology*. 1977;128(2):189-96.
154. Berens DL. Roentgen features of ankylosing spondylitis. *Clinical orthopaedics and related research*. 1971;74:20-33.
155. Ory PA, Gladman DD, Mease PJ. Psoriatic arthritis and imaging. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:55–7.
156. Sudol-Szopińska I, Urbanik A. Diagnostic imaging of sacroiliac joint and the spine in the course of spondyloarthropathies. *Pol J Radiol*. 2013;78(2):43–49.
157. Hermann KG, Althoff CE, Schneider U, Zuhlsdorf S, Lembcke A, Hamm B, i sur. Spinal changes in patients with spondyloarthritis: comparison of MR imaging and



radiographic appearances. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2005;25(3):559-69; discussion 69-70.

158. Sankowski AJ, Lebkowska UM, Cwikla J, Walecka I, Walecki J. Psoriatic arthritis. *Polish journal of radiology.* 2013;78(1):7-17.

159. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(12):1460-8.

160. Sung S, Kim HS, Kwon JW. MRI assessment of sacroiliitis for the diagnosis of axial spondyloarthritis: comparison of fat-saturated T2, STIR and contrast-enhanced sequences. *The British journal of radiology.* 2017;90(1078):20170090.

161. Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, i sur. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Annals of the rheumatic diseases.* 2015;74(7):1327-39.

162. Moll JM, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation. *Annals of the rheumatic diseases.* 1973;32(4):354-63.

163. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies [in French]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990;57:85-9.

164. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, i sur. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991; 34:1218-27.

165. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, i sur. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Annals of the rheumatic diseases.* 2009;68(6):770-6.

166. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, i sur. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the rheumatic diseases.* 2009;68(6):777-83.

167. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, i sur. 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. *Annals of the rheumatic diseases.* 2014;73(1):101-7.

168. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, Song IH, Hermann KG, Callhoff J, i sur. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2

years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(8):1438-43.

169. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, *i sur*. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):978-91.

170. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):243-6.

171. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis care & research*. 2011;63 Suppl 11:S47-58.

172. Machado P, Landewe R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, *i sur*. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(1):47-53.

173. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(8):2447-51.

174. van Denderen JC, Visman IM, Nurmohamed MT, Suttorp-Schulten MS, van der Horst-Bruinsma IE. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(9):1843-8.

175. Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewe R, Marzo-Ortega H, Sieper J, van der Heijde D, *i sur*. Observed Incidence of Uveitis Following Certolizumab Pegol Treatment in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis care & research*. 2016;68(6):838-44.

176. Foster CS, Tufail F, Waheed NK, Chu D, Miserocchi E, Baltatzis S, *i sur*. Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(4):437-40.

177. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, *i sur*. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541-9.

178. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, i sur. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56(9):1232-9.
179. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, i sur. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2007;357(3):228-38.
180. Song IH, Appel H, Haibel H, Loddenkemper C, Braun J, Sieper J, i sur. New onset of Crohn's disease during treatment of active ankylosing spondylitis with etanercept. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(3):532-6.
181. Adedokun OJ, Xu Z, Marano CW, Strauss R, Zhang H, Johanns J, i sur. Pharmacokinetics and Exposure-response Relationship of Golimumab in Patients with Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis: Results from Phase 2/3 PURSUIT Induction and Maintenance Studies. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(1):35-46.
182. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, i sur. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012;61(12):1693-700.
183. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, i sur. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(6):815-22.
184. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, i sur. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *The New England journal of medicine*. 2015;373(26):2534-48.
185. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, i sur. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(3):571-92.
186. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, i sur. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382(9894):780-9.

187. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, i sur. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(6):700-12.
188. Kubiak EN, Moskovich R, Errico TJ, Di Cesare PE. Orthopaedic management of ankylosing spondylitis. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2005;13(4):267-78.
189. Van Royen BJ, De Gast A. Lumbar osteotomy for correction of thoracolumbar kyphotic deformity in ankylosing spondylitis. A structured review of three methods of treatment. *Annals of the rheumatic diseases*. 1999;58(7):399-406.
190. Qian BP, Mao SH, Jiang J, Wang B, Qiu Y. Mechanisms, Predisposing Factors, and Prognosis of Intraoperative Vertebral Subluxation During Pedicle Subtraction Osteotomy in Surgical Correction of Thoracolumbar Kyphosis Secondary to Ankylosing Spondylitis. *Spine*. 2017;42(16):E983-E90.
191. Ma J, Wang C, Zhou X, Zhou S, Jia L. Surgical Therapy of Cervical Spine Fracture in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Medicine*. 2015;94(44):e1663.
192. An SB, Kim KN, Chin DK, Kim KS, Cho YE, Kuh SU. Surgical outcomes after traumatic vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2014;56(2):108-13.
193. Apple DF, Jr., Anson C. Spinal cord injury occurring in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter study. *Orthopedics*. 1995;18(10):1005-11.
194. Ahn NU, Ahn UM, Nallamshetty L, Springer BD, Buchowski JM, Funches L, i sur. Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis (the CES-AS syndrome): meta-analysis of outcomes after medical and surgical treatments. *Journal of spinal disorders*. 2001;14(5):427-33.
195. Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, de Vlam K, Boonen A, i sur. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):73-81.
196. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, i sur. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(2):282-98.
197. Xu J, Zeng M, Xie J, Wen T, Hu Y. Cementless total hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis: A retrospective observational study. *Medicine*. 2017;96(4):e5813.

198. Tang WM, Chiu KY. Primary total hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis. *The Journal of arthroplasty*. 2000;15(1):52-8.
199. Kim KT, Lee SH, Son ES, Kwack YH, Chun YS, Lee JH. Surgical treatment of "chin-on-pubis" deformity in a patient with ankylosing spondylitis: a case report of consecutive cervical, thoracic, and lumbar corrective osteotomies. *Spine*. 2012;37(16):E1017-21.
200. Yang P, Wang C, Wang K. [Effect of morphological changes in proximal femur on prosthesis selection of total hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis]. *Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi = Zhongguo xiufu chongjian waike zazhi = Chinese journal of reparative and reconstructive surgery*. 2006;20(4):448-50.
201. Bhan S, Eachempati KK, Malhotra R. Primary cementless total hip arthroplasty for bony ankylosis in patients with ankylosing spondylitis. *The Journal of arthroplasty*. 2008;23(6):859-66.
202. Weng HK, Wu PK, Chen CF, Chung LH, Liu CL, Chen TH, et al. Total Hip Arthroplasty for Patients Who Have Ankylosing Spondylitis: Is Postoperative Irradiation Required for Prophylaxis of Heterotopic Ossification? *The Journal of arthroplasty*. 2015;30(10):1752-6..
203. Ozgocmen S, Akgul O, Altay Z, Altindag O, Baysal O, Calis M, et al. Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. *International journal of rheumatic diseases*. 2012;15(3):229-38.
204. 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.
205. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. The Cochrane review of physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(10):1899-906.
206. Dagfinrud H, Halvorsen S, Vollestad NK, Niedermann K, Kvien TK, Hagen KB. Exercise programs in trials for patients with ankylosing spondylitis: do they really have the potential for effectiveness? *Arthritis care & research*. 2011;63(4):597-603.
207. Sahin N, Ozcan E, Baskent A, Karan A, Ekmeci O, Kasikcioglu E. Isokinetic evaluation of ankle muscle strength and fatigue in patients with ankylosing spondylitis. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2011;47(3):399-405.
208. Vergara ME, O'Shea FD, Inman RD, Gage WH. Postural control is altered in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2012;27(4):334-40.

209. Berdal G, Halvorsen S, van der Heijde D, Mowe M, Dagfinrud H. Restrictive pulmonary function is more prevalent in patients with ankylosing spondylitis than in matched population controls and is associated with impaired spinal mobility: a comparative study. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(1):R19.
210. Millner JR, Barron JS, Beinke KM, Butterworth RH, Chasle BE, Dutton LJ, i sur. Exercise for ankylosing spondylitis: An evidence-based consensus statement. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016;45(4):411-27.
211. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:86-97.
212. Calusic M, Grubic Z, Stingl K, Kamenaric MB, Zunec R. Diversity of HLA-B\*35 alleles and haplotypes among Croats. *Immunol Invest*. 2012;41(8):856-63.
213. Grubic Z, Burek Kamenaric M, Mikulic M, Stingl Jankovic K, Maskalan M, Zunec R. HLA-A, HLA-B and HLA-DRB1 allele and haplotype diversity among volunteer bone marrow donors from Croatia. *International journal of immunogenetics*. 2014;41(3):211-21.
214. Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, i sur. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(7):1327-39.
215. Moller I, Janta I, Backhaus M, Ohrndorf S, Bong DA, Martinoli C, i sur. The 2017 EULAR standardised procedures for ultrasound imaging in rheumatology. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76 (12):1974-9.
216. Mann HB, Whitney DR. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *The Annals of Mathematical Statistics*. 1947;18(1):50-60.
217. van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulpen G, Landewé R, Wijers R, van der Heijde D, van Engelshoven J, van der Linden S. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? *Ann Rheum Dis*. 2003;62(6):519-25.
218. Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, Weber U, Rudwaleit M, Hermann KG, i sur. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(11):1958-63.
219. Jans L, Egund N, Eshed I, Sudol-Szopinska I, Jurik AG. Sacroiliitis in Axial Spondyloarthritis: Assessing Morphology and Activity. *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2018;22(2):180-8.

220. Agten CA, Zubler V, Zanetti M, Binkert CA, Kolokythas O, Prentl E, i sur. Postpartum Bone Marrow Edema at the Sacroiliac Joints May Mimic Sacroiliitis of Axial Spondyloarthritis on MRI. *AJR American journal of roentgenology*. 2018:1-7.
221. Agten CA, Zubler V, Zanetti M, Binkert CA, Kolokythas O, Prentl E, i sur. Postpartum Bone Marrow Edema at the Sacroiliac Joints May Mimic Sacroiliitis of Axial Spondyloarthritis on MRI. *AJR American journal of roentgenology*. 2018:1-7.
222. de Winter J, de Hooge M, van de Sande M, de Jong H, van Hoeven L, de Koning A, i sur. Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints Indicating Sacroiliitis According to the Assessment of SpondyloArthritis international Society Definition in Healthy Individuals, Runners, and Women With Postpartum Back Pain. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(7):1042-8.
223. Varkas G, de Hooge M, Renson T, De Mits S, Carron P, Jacques P, i sur. Effect of mechanical stress on magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints: assessment of military recruits by magnetic resonance imaging study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(3):588.
224. Weber U, Jurik AG, Zejden A, Larsen E, Jorgensen SH, Rufibach K, i sur. Frequency and Anatomic Distribution of Magnetic Resonance Imaging Features in the Sacroiliac Joints of Young Athletes: Exploring "Background Noise" Toward a Data-Driven Definition of Sacroiliitis in Early Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(5):736-45.
225. Karunarathna A, Mendis SA, Perera W, Patabendige G, Pallewatte AS, Kulatunga A. A case report of melioidosis complicated by infective sacroiliitis in Sri Lanka. *Tropical diseases, travel medicine and vaccines*. 2018;4:12.
226. Turan H, Serefhanoglu K, Karadeli E, Togan T, Arslan H. Osteoarticular involvement among 202 brucellosis cases identified in Central Anatolia region of Turkey. *Intern Med*. 2011;50(5):421-8.
227. Panwar J, Sandhya P, Kandagaddala M, Nair A, Jeyaseelan V, Danda D. Utility of CT imaging in differentiating sacroiliitis associated with spondyloarthritis from gouty sacroiliitis: a retrospective study. *Clinical rheumatology*. 2018;37(3):779-88.
228. Martens HA, van Bokhoven SC, Stenger A. Calcium pyrophosphate deposition disease induced sacroiliitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018.
229. Berthelot JM, le Goff B, Maugars Y, Laredo JD. Sacroiliac joint edema by MRI: Far more often mechanical than inflammatory? *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2016;83(1):3-5.

230. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1453-60.
231. Lopez-Medina C, Garrido-Castro JL, Castro-Jimenez J, Gonzalez-Navas C, Calvo-Gutierrez J, Castro-Villegas MC, i sur. Evaluation of quality of life in patients with axial spondyloarthritis and its association with disease activity, functionality, mobility, and structural damage. *Clinical rheumatology*. 2018;37(6):1581-8.
232. Elolemy G, Aboughanima A, Ganeb S, Elziat H. Health-Related Quality of Life in Patients with Ankylosing Spondylitis: Relationship with Disease-Related Variables. *Current rheumatology reviews*. 2020;16(4):311-8.
233. Epis O, Paoletti F, d'Errico T, Favalli E, Garau P, Mancarella L, i sur. Ultrasonography in the diagnosis and management of patients with inflammatory arthritides. *European journal of internal medicine*. 2014;25(2):103-11.
234. Kaeley GS, Bakewell C, Deodhar A. The importance of ultrasound in identifying and differentiating patients with early inflammatory arthritis: a narrative review. *Arthritis research & therapy*. 2020;22(1):1.
235. Veale DJ, Fearon U. What makes psoriatic and rheumatoid arthritis so different? *RMD open*. 2015;1(1): e000025.
236. Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(12):1483-91.
237. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998;42(3):387-91.
238. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(6):778-83.
239. Dubost JJ, Demarquilly F, Soubrier M, Coussediere C, Ristori JM, Sauvezie BJ. HLA and self-limiting, unclassified rheumatism. A role for HLA-B35? *The Journal of rheumatology*. 1999;26(11):2400-3.
240. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, i sur. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(9):2569-81.



241. Finzel S, Englbrecht M, Engelke K, Stach C, Schett G. A comparative study of periarticular bone lesions in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(1):122-7.
242. Kirwan J, Power L. Glucocorticoids: action and new therapeutic insights in rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2007;19(3):233-7.
243. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, i sur. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):960-77.
244. Eder L, Jayakar J, Thavaneswaran A, Haddad A, Chandran V, Salonen D, i sur. Is the MAdrid Sonographic Enthesitis Index useful for differentiating psoriatic arthritis from psoriasis alone and healthy controls? *The Journal of rheumatology*. 2014;41(3):466-72.
245. Naredo E, Moller I, de Miguel E, Batlle-Gualda E, Acebes C, Brito E, i sur. High prevalence of ultrasonographic synovitis and enthesopathy in patients with psoriasis without psoriatic arthritis: a prospective case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(10):1838-48.
246. Rizzo A, Ferrante A, Guggino G, Ciccia F. Gut inflammation in spondyloarthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2017;31(6):863-76.

## **8. SAŽETAK**

SpA su grupa bolesti u koje ubrajamo AS, ReA, PsA, SpA vezan za IBD, juvenilni SpA i nediferencirani oblik SpA. Bolesnici s nediferenciranim oblikom ne zadovoljavaju dijagnostičke kriterije drugih podtipova bolesti, barem ne u početku. S vremenom ovi bolesnici mogu razviti jedan od diferenciranih oblika. Genetski profil ovih bolesnika često uključuje prisustvo HLA- B\*27 alela. Prema zadnjim ASAS klasifikacijskim kriterijima iz 2011.g za dijagnozu aksijalnog oblika SpA potrebno je prisustvo HLA-B\*27 alela ili prisustvo sakroilitisa. Sakroilitis na RTG snimci smatra se definitivnim sakroilitisom i tipičan je za uznapredovale oblike bolesti. Zbog velike inter- i intra-varijabilnost u interpretaciji RTG snimki, zahtjevi da se preispita uloga konvencionalne radiografije u dijagnosticiranju sakroilitisa sve su češći. Pojavom učinkovitih terapijskih opcija pojavila se potreba za ranim i točnim dijagnosticiranjem ovih bolesti te je u kriterije uveden edem koštane srži SI zglobova na MR snimci (ne-radiografski sakroilitis) koji je tipičan za rani oblik bolesti. Razvijanjem ovih kriterija postalo je moguće dijagnosticirati axSpA na vrijeme

te ranije započeti s liječenjem. Kod bolesnika s perifernim oblikom bolesti kliničkom slikom dominira artritis perifernih zglobova, entezitisi ili daktilitisi.

Osim za HLA-B\*27 alel, do sada ni jedna studija nije uspila snažno dokazati povezanost non-B\*27 gena sa SpA. Ipak, neke studije sugerirale su moguću povezanost HLA-B\*08, HLA-B\*38, HLA-B\*39 i HLA-C\*0602 sa PsA. S druge strane povezanost HLA-B\*35 alela i SpA, bilo aksijalnim bilo perifernim oblikom bolesti, dugo je poznata no u nijednoj studiji sakroiliitisa nije potvrđen MR-om niti su periferne manifestacije bolesti evaluirane UZV-om.

Da bi istražili moguću povezanost sakroiliitisa viđenog na MR snimci i HLA-B\*35 alela svim ispitanicima s dijagnozom nediferenciranog SpA uradili smo HLA tipizaciju i MR SI zglobova. Ispitanicima s kliničkom slikom nediferenciranog HLA-B\*35 pozitivnog SpA i perifernim manifestacijama bolesti, UZV-om smo evaluirali zglobove i tetive.

Naše istraživanje je pokazalo da je HLA-B\*35 alel potencijalni rizični čimbenik za razvoj sakroiliitisa i sinovitisa perifernih zglobova kod bolesnika s kliničkom slikom nediferenciranog axSpa. Vjerujemo da prisustvo HLA-B\*35 alela opravdava ranu implementaciju MR-a u detekciji sakroiliitisa i UZV-a u detekciji perifernih manifestacija kod HLA-B\*35 pozitivnih bolesnika s preliminarnom dijagnozom nediferenciranog SpA s ciljem ranog prepoznavanja ovih bolesti i ranog uvođenje terapijskih modaliteta, Osim u pravovremenom postavljenju dijagnoze i uvođenju terapije, prisustvo HLA-B\*35 alela može nam pomoći u ciljanom izboru vrste lijeka. Ovakav pristup može spriječiti razvoj oštećenja zglobova, nesposobnosti i invaliditeta te podići kvalitetu života u ovih bolesnika.

## **9. SUMMARY**

### **Clinical and Radiological Features of Persons with HLA-B\*35 Undifferentiated Form of Spondyloarthritis**

SpA is a group of diseases which comprises AS, ReA, PsA, enteropathic arthritis, juvenile Spa and undifferentiated form of SpA. The genetic profile includes HLA- B\*27 gene. Except for HLA-B\*27, so far no study has been able to strongly prove the association of the non-B\*27 gene with SpA. According to the ASAS classification criteria, the presence of HLA-B\*27 or the presence of sacroiliitis is required for the diagnosis of the axial form of SpA. The association between HLA-B\*35 and SpA has long been known, but in no study has sacroiliitis been confirmed by MRI, nor have peripheral manifestations of the disease been evaluated by ultrasound.

To investigate the possible association of sacroiliitis seen on MRI imaging and the HLA-B\*35, we have performed MRI of the SI joints and evaluated peripheral manifestations of the disease by ultrasound. Our study has showed that the HLA-B\*35 is a potential risk factor for the development of sacroiliitis and synovitis of peripheral joints. We believe that the presence of the HLA-B\*35 allele justifies the early implementation of MRI in the detection of sacroiliitis and ultrasound in the detection of peripheral manifestations in HLA-B\*35 positive patients with preliminary diagnosis of undifferentiated SpA.

## **10. ŽIVOTOPIS**

### **OSOBNI PODATCI**

**Ime i prezime:** Daniela Šošo

**Adresa:** Ulica Frana Supila 34

**Telefon:** 021 358 115, 099 3231153

**Elektronička pošta:** soso.daniela@gmail.com

**Državljanstvo:** Hrvatsko

**Datum i mjesto rođenja:** 21.09.1973., Split

### **IZOBRAZBA**

1997.g. diplomirala sam na Medicinskom fakultetu u Zagrebu sa prosjekom ocjena 4,9 i stekla znanje doktora medicine

2011.g. specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije

2015.g. subspecijalist reumatolog

2008.–2010. Postdiplomski studij Medicina utemeljena na dokazima MEF Split

2014. Musculoskeletal Sonography Course for Rheumatologist-Basic and Intermediate EULAR

### **MATERINSKI JEZIK**

Hrvatski jezik

### **OSTALI JEZICI**

Aktivno koristim engleski jezik, pasivno francuski.

## OSTALE AKTIVNOSTI

Objavljeni znanstveni radovi:

1. Soso D, Aljinovic J, Lovric Kojundzic S, Marinovic I, Cecuk Jelicic E, Marasovic Krstulovic D. Ultrasound-Verified Peripheral Arthritis in Patients with HLA-B\*35 Positive Spondyloarthritis. *Life (Basel)*. 2021;11(6).
2. Soso D, Aljinovic J, Marinovic I, Kojundzic SL, Jelicic EC, Krstulovic DM. The occurrence of sacroiliitis in HLA-B\*35-positive patients with undifferentiated spondyloarthritis. A cross sectional MRI study. *Clinical rheumatology*. 2020;39(8):2299-306.
3. Salamon L, Morovic-Vergles J, Marasovic-Krstulovic D, Kehler T, Sakic D, Badovinac O, i sur. Differences in the prevalence and characteristics of metabolic syndrome in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a multicentric study. *Rheumatology international*. 2015;35(12):2047-57.
4. Morovic-Vergles J, Salamon L, Marasovic-Krstulovic D, Kehler T, Sakic D, Badovinac O, i sur. Is the prevalence of arterial hypertension in rheumatoid arthritis and osteoarthritis associated with disease? *Rheumatology international*. 2013;33(5):1185-92.
5. Vlák T, Soso D, Poljicanin A, Becir B, Marinovic I, Pivalica D, i sur. Physical and rehabilitation medicine training center in Split, Croatia: striving to achieve excellence in education of a rehabilitation team. *Disability and rehabilitation*. 2014;36(9):781-6.
6. Morović-Vergles J, L Š, Marasović-Krstulović D, Kehler T, D Š, Badovinac O, i sur. Arterial hypertension in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis in Croatia - results of multicentric study. *Clinical and experimental rheumatology*. 2009; 27:717.
7. Grazio, Simeon; Grubisic, Frane; Vlák, Tonko; Šošo, Daniela; Nemčić, Tomoislav; Mikelić, Valentina i sur. Correlation of SF-36 physical domain with measures of disease activity in patients with psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011; 70:708.
8. Morović-Vergles J, Šalamon L, Marasović-Krstulović D, Kehler T, Šakić D, Badovinac O, i sur. Supplementary material 1. 2013.
9. Kauzlarić K, Vlák T, Šošo D. Physical and rehabilitation medicine in Croatia 2013.

## 11. DODATAK

### BASFI

*Osnovno pitanje: Koliko su vaše poteškoće, odnosno možete li:	Odgovori: bez poteškoća....neizvedivo VAS** 0-10
1. Obući čarape bez pomoći druge osobe ili pomagala?	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
2. Sagnuti se naprijed u trupu kako biste podigli predmet s poda bez pomoći druge osobe ili pomagala?	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
3. Dosegnuti visoku policu bez pomoći druge osobe ili pomagala?	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
4. Ustati iz sjedećeg položaja sa stolca bez pomoći ruku?	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
5. Ustati s poda iz ležećeg položaja na leđima bez pomoći?	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
6. Stajati bez smetnji i pridržavanja 10 minuta?	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
7. Popeti se 12-15 stuba stavljajući samo jednu nogu na svaku stubu bez pomoći rukohvata ili pomagala za hod?	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
8. Pogledati preko ramena bez okretanja cijelog tijela?	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
9. Obavljati fizički zahtjevne poslove (npr. Terapijske vježbe, vrtlarske poslove, sportske aktivnosti)?	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
10. Obavljati cjelodnevne obveze, bilo na poslu ili kod kuće?	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10

\* odnosi se na aktivnosti tijekom prethodnog mjeseca

\*\*VAS – vizualna analogna skala

## BASDAI

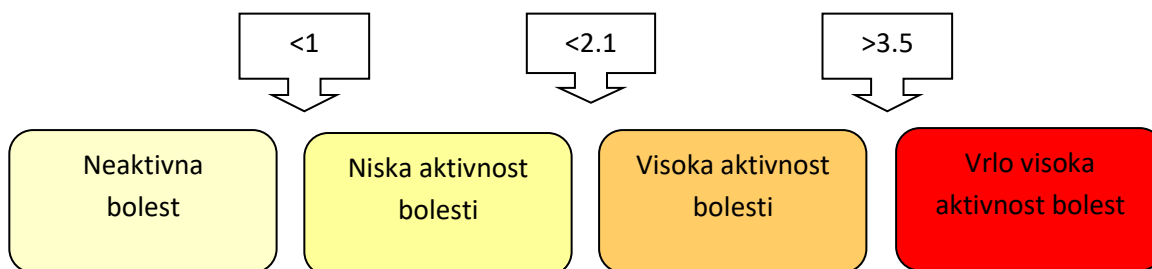
*Osnovno pitanje: Molimo da odgovorite na pitanja tako da zaokružite broj za koji smatrate da odgovara jačini vaših tegoba. Ne postoji krivi odgovor.	Odgovori: Odsutan/odsutna....vrlo težak/teška VAS** 0-10
1. Kako biste ocijenili opći osjećaj umora?	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
2. Kako biste opisali ukupan intenzitet boli u vratu, križima ili kukovima?	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
3. Kako biste opisali ukupan intenzitet boli i/ili otekline u ostalim zglobovima? (isključujući vrat, križa i kukove)	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
4. Kako biste opisali ukupnu razinu nelagode koju vam čine područja tijela osjetljiva na dodir ili pritisak?	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
5. Kako biste procijenili razinu jutarnje zakočenosti?	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
6. Koliko vremenski traje vaša jutarnja zakočenost od trenutka buđenja (skala u satima)?	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10 0---1/2---1---1 1/2---≥2

\* odnosi se na protekli tjedan

\*\*VAS – vizualna analogna skala

## ASDAS-CRP

<p>*Osnovno pitanje:</p> <p>Molimo da odgovorite na pitanja tako da zaokružite broj za koji smatrate da odgovara jačini vaših tegoba. Ne postoji krivi odgovor.</p>	<p>Odgovori:</p> <p>Odsutan/odsutna...vrlo težak/teška VAS** 0-10</p>
<p>1. Kako biste opisali ukupan intenzitet boli u vratu, križima ili kukovima?</p>	<p>0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10</p>
<p>2. Koliko vremenski traje vaša jutarnja zakočenost od trenutka buđenja (skala u satima)?</p>	<p>0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10 0---1/2---1---1 1/2---≥2</p>
<p>3. Kako biste opisali prosječnu aktivnost vaše bolesti tijekom posljednjeg tjedna?</p>	<p>0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10</p>
<p>4. Kako biste opisali ukupan intenzitet boli i/ili otekline u ostalim zglobovima? ( isključujući vrat, križa i kukove)</p>	<p>0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10</p>
<p>5. CRP (mg/L)?</p>	<p>0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10</p>





## SF-36

Ime i prezime:

Datum ispunjavanja ankete:

Datum rođenja:

**Upute:** Ovom se anketom ispituje Vaše mišljenje o vašem zdravlju. Ti će podaci pokazati kako se osjećate i koliko ste u stanju obavljati vaše uobičajene aktivnosti.

Odgovorite na svako pitanje tako da označite odgovor onako kako je navedeno. Ako niste sigurni kako odgovoriti na neko pitanje, molimo vas da odgovorite najbolje što možete.

1. Općenito, da li biste rekli da je vaše zdravlje:

odlično.....1

vrlo  
dobro.....2

dobro.....3

zadovoljavajuće.....4

loše.....5

2. U usporedbi s prošlom godinom, kako biste sada ocijenili svoje zdravlje?

puno bolje nego prije godinu  
dana.....1

- malo bolje nego prije godinu  
dana..... 2
- otprilike isto kao i prije godinu  
dana..... 3
- malo lošije nego prije godinu  
dana.....4
- puno lošije nego prije godinu  
dana.....5

Slijedeća pitanja se odnose na aktivnosti kojima se možda bavite jednog tipičnog dana. Da li Vas trenutačno Vaše zdravlje ograničava u obavljanju tih aktivnosti? Ako da, u kojoj mjeri?

AKTIVNOSTI	DA	DA	NE
	puno	malo	nimalo
3. fizički naporne aktivnosti, kao što su trčanje, podizanje teških tereta, sudjelovanje u napornim sportovima	1	2	3
4. umjereno naporne aktivnosti, kao što su pomicanje stola, vožnja biciklom, boćanje i sl.	1	2	3
5. podizanje ili nošenje torbe s namirnicama	1	2	3
6. uspinjanje uz stepenice nekoliko katova	1	2	3
7. uspinjanje uz stepenice jedan kat	1	2	3
8. saginjanje, klečanje ili pregibanje	1	2	3
9. hodanje više od 1 kilometra	1	2	3
10. hodanje oko pola kilometra	1	2	3
11. hodanje 100 metara	1	2	3
12. kupanje ili oblačenje	1	2	3

Jeste li u protekla 4 tjedna u svom radu ili drugim redovitim dnevnim aktivnostima imali neki od slijedećih problema zbog svog fizičkog zdravlja?

	DA	NE
13. skratili ste vrijeme provedeno u radu ili drugim aktivnostima	1	2
14. obavili ste manje nego što se željeli	1	2
15. niste mogli obavljati neke poslove ili druge aktivnosti	1	2
16. imali ste poteškoća pri obavljanju posla ili nekih drugih aktivnosti (npr. morali ste uložiti dodatan trud)	1	2

Jeste li u protekla 4 tjedna u svom radu ili drugim redovitim dnevnim aktivnostima imali neki od slijedećih problema zbog bilo kakvih emocionalnih problema (npr. osjećaja depresije ili tjeskobe)?

	DA	NE
17. skratili ste vrijeme provedeno u radu ili drugim aktivnostima	1	2
18. obavili ste manje nego što se željeli	1	2
19. niste obavili posao ili neke druge aktivnosti onako pažljivo kao obično	1	2

20. U kojoj su mjeri protekla 4 tjedna Vaše fizičko zdravlje ili Vaši emocionalni problemi utjecali na Vaše uobičajene društvene aktivnosti u obitelji, s prijateljima, susjedima ili drugim ljudima?

uopće  
ne.....1

u manjoj  
mjeri.....2

umjereno.....  
.....3

prilično.....  
.....4

izrazito.....5

21. Kakve ste tjelesne bolove imali u protekla 4 tjedna?

nikakve.....1

vrlo  
blage.....2

blage.....3

umjerene.....4

teške.....5

vrlo  
teške.....6

22. U kojoj su mjeri ti bolovi u protekla 4 tjedna ometali u Vašem uobičajenom radu (uključujući rad izvan kuće kućne poslove) ?

uopće  
ne.....1

u manjoj  
mjeri.....2

umjereno.....3

prilično.....4

izrazito.....  
 .....5

Slijedeća pitanja govore o tome kako se osjećate i kako ste se osjećali u protekla 4 tjedna. Molim Vas da za svako pitanje odaberete po jedan odgovor koji će najbliže odrediti kako ste se osjećali. Koliko ste (se) vremena u protekla 4 tjedna:

	stalno	skoro uvijek	dobar dio vremena	povremeno	rijetko	nikada
23. osjećali puni života?	1	2	3	4	5	6
24. bili vrlo nervozni?	1	2	3	4	5	6
25. osjećali tako potištenim da Vas ništa nije moglo razvedriti?	1	2	3	4	5	6
26. osjećali spokojnim i mirnim?	1	2	3	4	5	6
27. bili puni energije?	1	2	3	4	5	6
28. osjećali malodušnim i tužnim?	1	2	3	4	5	6
29. osjećali iscrpljenim?	1	2	3	4	5	6
30. bili sretni?	1	2	3	4	5	6
31. osjećali umornim?	1	2	3	4	5	6

32. Koliko su Vas vremena u protekla 4 tjedna Vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi ometali u društvenim aktivnostima (npr. posjete prijateljima, rodbini itd.)?

stalno.....  
 .....1

skoro  
 uvijek..... 2

povremeno.....  
 .....3

rijetko.....  
 .....4

nikada.....-  
 .....5

Koliko je u Vašem slučaju TOČNA ili NETOČNA svaka od dolje navedenih tvrdnji?

	potpuno točno	uglavnom točno	ne znam	uglavnom netočno	potpuno netočno
33. Čini mi se da se razbolim lakše nego drugi ljudi	1	2	3	4	5
34. Zdrav sam kao i bilo tko drugi koga poznajem	1	2	3	4	5
35. Mislim da će mi se zdravlje pogoršati	1	2	3	4	5
36. Zdravlje mi je odlično	1	2	3	4	5