

Spondiloartritis u sklopu upalnih bolesti crijeva

Nižić, Stanko

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:895789>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Stanko Nižić

Spondiloartritis u sklopu upalnih bolesti crijeva

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom izv.prof.dr.sc. Porina Perića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS KRATICA

ACR – American College of Rheumatology

ANA – antinuklearna antitijela

AS – ankilozantni spondilitis

ASAS – Assessment of SpondylArthritis International Society

ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

ASQoL – Ankylosing Spondylitis Quality of Life

axSpA – aksijalni spondiloartritis

BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Indeks

BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

bDMARDs – biological DMARDs

CARD15 – caspase activating recruitment domain 15

CASPAR – klasifikacijski kriteriji za psorijatični artritis (engl. CIASsification for Psoriatic Arthritis)

CPDAI – Composite Psoriatic Disease Activity Index

CB – Crohnova bolest

CRP – C reaktivni protein

csDMARDs – conventional synthetic DMARDs

DAPSA – Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis

DAREA – Disease Activity index for Reactive Arthritis

DMARDs – lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. disease modifying antirheumatic drugs)

ER – endoplazmatski retikulum

ERAP – aminopeptidaze endoplazmatskog retikuluma (engl. endoplasmatic retikulum aminopeptidase)

ESSG – Europsko društvo za spondiloartropatije (engl. European Spondyloarthropathy Study Group)

EULAR – European Alliance of Association for Rheumatology

FDA – Food and Drug Administration

GM-CSF – granulocit-makrofagni faktor stimulacije kolonije (engl. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)

HLA-B27 – humani leukocitni antigen B27

IBD – upalne bolesti crijeva (engl. inflammatory bowel disease)

IFN γ – interferon gama

JAKi – Janus kinase inhibitor

MKB-10 – međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema 10

MHC – glavni sustav tkivne podudarnosti (engl. major histocompatibility complex)

mNY – modificirani kriteriji iz New Yorka

MRI – magnetska rezonanca (engl. magnetic resonance imaging)

M-CSF – macrophage colony-stimulating factor

NF- $\kappa\beta$ – nuklearni faktor kappa beta

nr-axSpA – neradiološki aksijalni spondiloartritis

NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lijekovi

PDE4i – phosphodiesterase-4 inhibitor

PsA – psorijatični artritis

pSpA – periferni spondiloartritis

RA – reumatoidni artritis

r-axSpA – radiološki aksijalni spondiloartritis

RANKL – receptor aktivatora nuklearnog faktora kappa beta ligand

ReA – reaktivni artritis

RTG – rengen

SE – sedimentacija eritrocita

SpA-IBD – enteropatski spondiloartritis, spondiloartritis povezan s upalnom bolesti crijeva (engl. spondyloarthritis associated with inflammatory bowel disease)

TCR – T stanični receptor (engl. T cell receptor)

TNF α – tumorski faktor nekroze α

tsDMARDs – targeted synthetic DMARDs

UK – ulcerozni kolitis

UPR – odgovor denaturiranog proteina (engl. unfolded protein response)

uSpA – nediferencirani spondiloartritis (engl. undifferentiated spondyloarthritis)

UZV – ultrazvuk

SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1. Uvod	1
2. Spondiloartritisi	2
2.1. Povijest i klasifikacija	2
2.2. Epidemiologija	3
2.3. Etiopatogeneza	6
2.4. Patofiziologija	9
2.5. Klinička slika	12
2.5.1. Aksijalni spondiloarthritis i ankilozantni spondilitis.....	12
2.5.2. Psorijatični artritis	13
2.5.3. Reaktivni artritis.....	14
2.5.4. Enteropatski artritis	15
2.6. Dijagnoza	16
2.7. Procjena aktivnosti bolesti i funkcionalne sposobnosti	21
2.8. Liječenje	23
3. Spondiloartritisi u sklopu upalnih bolesti crijeva	27
3.1. Upalne bolesti crijeva i ekstraintestinalne manifestacije	27
3.2. Povezanost upalnih bolesti crijeva s spondiloartritisima.....	30
4. Zahvale	32
5. Literatura	33
6. Životopis	52

Sažetak

Spondiloartritis u sklopu upalnih bolesti crijeva

Stanko Nižić

Spondiloartritis su heterogena grupa kroničnih upalnih mišićno-koštanih bolesti koje imaju sličnosti u kliničkim, serološkim, radiološkim i imunogenetskim obilježjima. Grupa sadrži ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis, reaktivni artritis, enteropatski artritis i nediferencirani spondiloartritis. Podjela na aksijalne i periferne spondiloartritise je također moguća. Aksijalni spondiloartritis je uglavnom karakteriziran upalnom boli u leđima i ukočenošću kralježnice, a periferni oblik ima artritis, entezitis ili daktilitis. Ekstra-artikularne manifestacije su upalna bolest crijeva, psorijaza i uveitis. HLA-B27 je važan genetski čimbenik koji je prisutan u više od 95% pacijenata s ankilozantnim spondilitisom, dok je prisutan u samo 10% opće populacije. Promjene u mikrobioti, crijevna disbioza, su mogući okidač bolesti. Upalne bolesti crijeva koje pokazuju moguću povezanost s spondiloartritisima su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis. Obje bolesti crijeva su kronične s remisijama i relapsima. Ulcerozni kolitis pogađa jedino kolon, dok Crohnova bolest može zahvatiti bilo koji dio gastrointestinalnog trakta. Krvavi proljev je glavni simptom ulceroznog kolitisa, ali je rjeđi u Crohnovoj bolesti koja je karakterizirana abdominalnom boli, proljevom i gubitkom na težini. Artritis se često pojavljuje kao ekstraintestinalna manifestacija u obje bolesti. Sakroilitis je radiološki nalaz u više od 20% pacijenata i upala perifernih zglobova u 20% slučajeva. Obrnuto, upalna bolest crijeva se pojavljuje u 6-14% slučajeva ankilozantnog spondilitisa. Veze između spondiloartritisa i upalnih bolesti crijeva bi mogle biti genetski čimbenici, crijevna disbioza i migracija stanica od crijeva prema zglobovima.

Ključne riječi: spondiloartritis, HLA-B27, upalna bolest crijeva, crijevna disbioza

Summary

Spondyloarthritis associated with inflammatory bowel disease

Stanko Nižić

Spondyloarthritis is a heterogeneous group of chronic inflammatory musculoskeletal diseases that have similarities in clinical, serologic, radiologic and immunogenetic features. Group includes ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, reactive arthritis, enteropathic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis. Division into axial and peripheral spondyloarthritis is possible as well. Axial spondyloarthritis is mainly characterised by inflammatory back pain and stiffness of spine, whilst peripheral form has arthritis, enthesitis or dactylitis. Extra-articular manifestations are inflammatory bowel disease, psoriasis and uveitis. HLA-B27 is important genetic factor, which is present in more than 95% patients with ankylosing spondylitis, whereas it is only present in 10% of general population. Changes in microbiota, gut dysbiosis, are possibly disease trigger. Inflammatory bowel diseases that show possible connection to spondyloarthritis are Crohn's disease and ulcerative colitis. Both bowel diseases are chronic with remissions and relapses. Ulcerative colitis affects only colon, while Crohn's disease can affect any part of gastrointestinal tract. Bloody diarrhea is main symptom in ulcerative colitis, but it is less common in Crohn's disease which is characterised by abdominal pain, diarrhea and weight loss. Arthritis often occurs as extraintestinal manifestation in both diseases. Sacroiliitis is radiologic finding in more than 20% patients and inflammation of peripheral joints in 20% cases. Conversely, inflammatory bowel disease occurs in 6-14% ankylosing spondylitis cases. Links between spondyloarthritis and inflammatory bowel diseases could be genetic factors, gut dysbiosis and migration of cells from gut to joints.

Keywords: spondyloarthritis, HLA-B27, inflammatory bowel disease, gut dysbiosis

1. Uvod

Spondiloartritisi (SpA) su heterogena grupa kroničnih upalnih bolesti zglobova i kralježnice koje povezuju klinička, radiološka i serološka obilježja. Dijele se na ankilozirajući spondilitis (AS), reaktivni artritis (ReA), psorijatični artritis (PsA), enteropatski artritis (EA ili SpA-IBD) i nediferencirani spondiloartritis (uSpA) (1, 2). Bolesti se može podijeliti na aksijalni SpA i periferni SpA ovisno o tipu simptoma koji je naglašeniji (3, 4). Kliničku sliku karakterizira upalna bol u leđima, ukočenost kralježnice, sakroilitis te entezitis. Česti su još periferni artritis, daktilis, psorijaza, upalna bolest crijeva i uveitis (1, 3). Etiologija i patogeneza bolesti nije sasvim poznata, ali postoje teorije da je bolest rezultat genetskih i okolišnih čimbenika. Genetska podloga je MHC I antigen, HLA-B27. HLA-B27 je prisutan u više od 95% oboljelih od AS, dok je u općoj populaciji prevalencija manja od 10% (1). Upalne bolesti crijeva (IBD) koje su povezane s SpA su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis. Obje bolesti su kronične s remisijama i relapsima. Ulcerozni kolitis je ograničen samo na kolon, a Crohnova bolest može zahvatiti bilo koji dio gastrointestinalnog trakta. Za ulcerozni kolitis je karakterističan krvavi proljev, dok su simptomi u Crohnovoj bolesti varijabilni mogu biti bol, proljev i gubitak na težini. Artritisi su pojavljuju često kao ekstraintestinalna manifestacija IBD. Radiološki nalaz sakroilitisa je prisutan u preko 20% pacijenata, a upala perifernih zglobova u 20%. Međutim, prevalencija SpA u IBD nije u potpunosti poznata (3). IBD može biti ekstraartikularna manifestacija SpA, npr. 6-14% AS pacijenata ima IBD, te do 60% ima prisutnu mikroskopsku upalu crijeva (5). Poveznica između SpA i IBD nije sigurno poznata, ali bitnu ulogu mogli bi imati genetika (HLA-B27), promjena mikrobiote, upala crijeva i migracija T limfocita i drugih stanica iz crijeva u zglobove (1,5).

2. Spondiloartritis

2.1. Povijest i klasifikacija

Kroz povijest liječnici su spondiloartritise (SpA) smatrali varijantom reumatoidnog artritisa (RA), a tek drugom polovicom 19. stoljeća i početkom 20. stoljeća dolazi do postepenih promjena u shvaćanju bolesti. Primjerice, za slučajeve psorijaze povezane s artritism ponuđen je naziv „*psoriasis arthitique*” 1860. Unatoč pokušajima da SpA dobiju ime koje bi ih razlikovalo od RA, do 1950-ih se zadržao naziv reumatoidni spondilitis. Poslije otkrića testa za reumatoidni faktor (RF) 1940. i sa smanjenjem cijene testa sve više se koristio naziv seronegativna varijanta reumatoidnog artritisa (6). Moll i Wright su 1974. su uveli naziv spondiloartritis za grupu bolesti s sličnim kliničkim i radiološkim nalazima, iako još nisu znali za važnost HLA-B27 (7). Za SpA je dalje trebalo uspostaviti kriterije za dijagnozu i klasifikaciju kako bi se provodile kliničke i epidemiološke studije (6).

Klasifikacijski kriteriji za AS koji su prvi predloženi bili su „Rimski kriteriji”. Ti kriteriji su zahtijevali prisutnost 4 od 5 kliničkih kriterija ili 1 klinički s radiološkim nalazom sakroilitisa (6). Slijedila je revizija u obliku kriterija iz New Yorka prema kojima je radiološki nalaz sakroilitisa nužan za dijagnozu (6). Modificirani kriteriji iz New Yorka (mNY) su uvedeni jer su prijašnji imali nedovoljnu osjetljivost i specifičnost, stoga su dodali bol u leđima upalne prirode kao kriterij umjesto boli u donjem djelu leđa iz „Rimskih kriterija” (8). Nedostatak mNY kriterija je nedovoljna osjetljivost jer u ranim stadijima AS radiološki nije vidljivo oštećenje (6).

Za PsA su Moll i Wright uveli kriterije koji su upalni artritis, psorijaza i negativan reumatoidni faktor, ali to nije uvijek pouzdano razlikovalo PsA od RA. CASPAR kriteriji su doneseni 2006., lakši su za korištenje i pouzdani (6).

Klasifikacijski kriteriji za ReA, unatoč pokušajima, nisu univerzalno prihvaćeni, a za SpA-IBD i uSpA nisu nikada razvijeni (6).

Cijelu grupu SpA su obuhvatili kriteriji Amor i ESSG (European Spondyloarthritis Study Group). U kriterijima je dano na važnosti aksijalnim i perifernim manifestacijama te simptomima nevezanima uz zglobove ili kralježnicu. Amor kriteriji su bolji u ranim stadijima bolesti jer uzimaju u obzir HLA-B27 test i odgovor na NSAIL (9). Da bi se još poboljšala osjetljivost i specifičnost, doneseni su ASAS kriteriji u kojima su definirana dva načina dijagnosticiranja axSpA i pSpA. Prvi je slikovni način u kojima je jedan od kriterija sakroilitis na rengenu ili MRI-u, a drugi je klinički način gdje je HLA-B27 jedan od kriterija. ASAS kriteriji su se u validacijskim istraživanjima pokazali bolji nego Amor i ESSG kriteriji (9). Detaljnije o kriterijima koji se koriste često u praksi u poglavlju dijagnostika.

Novija podjela spondiloartritisa je na aksijalne (axSpA) i periferne (pSpA). U axSpA pripadaju neradiološki axSpA (nr-axSpA) i radiološki axSpA (r-axSpA) kojemu je drugi naziv AS, no moguća su preklapanja jer pSpA uz periferne manifestacije nekad imaju i aksijalne. PSpA, kojima je glavni predstavnik PsA, imaju naglašenije periferne manifestacije kao artritis, entezitis i daktilitis (4).

2.2. Epidemiologija

Klasifikacijski kriteriji kao ASAS se mogu pouzdano koristiti za postavljanje dijagnoze, ali su nepraktični u epidemiološkim istraživanjima zbog korištenja skupih pretraga

kao MRI. Amor i ESGG kriteriji su češće primjenjivani, ali koriste se i druge opcije kao što su MKB-10, upitnici s pitanjima za probir i potraživanja od osiguranja (6).

SpA se često dijagnosticiraju godinama od prvih simptoma, npr. za AS je potrebno od 8 mjeseci do 8 godina (10). SpA, koji pogađaju mlađe od 40 godina, su uglavnom s predominantno aksijalnim simptomima, a s perifernim se pojavljuju kasnije. SpA sveukupno se prosječno pojavljuju s 28.56 ± 12.34 godina po studiji Skare i sur. (11). Više je oboljelih od SpA koji su muškog spola (12). HLA-B27 pozitivni imaju veću prevalenciju SpA od opće populacije i ona iznosi 13.6% (13).

Učestalost HLA-B27 u zapadnoj Europi je 4-13%(6), 6.1% u Sjevernoj Americi (14), ali određena područja imaju značajne razlike kao što su Papua Nova Gvineja s 52.9% (15) i Japan sa samo 0.5% (16).

Prevalencija SpA varira, primjerice u Japanu gdje iznosi svega 0.0095% (17), dok je u Europi 0.54% i Sjevernoj Americi 1.35% (18). Malo je studija o incidenciji SpA, primjeri su iz Španjolske s 62.5/100000 osoba-godina (19) i Japana 0.48/100000(16).

Najčešća bolest iz grupe SpA po procjeni je AS s udjelom pacijenata 68.3% (6). U oko 94% oboljelih od AS je prisutan HLA-B27 (20). Prevalencija AS u općoj populaciji je varijabilna, na 10000 stanovnika u Europi je 23.8 oboljelih, 31.9 za Sjevernu Ameriku, 10.2 za Latinsku Ameriku, 16.7 u Aziji i 7.4 u Africi (21). Stopa incidencije AS je između nižih vrijednosti na Islandu koje su 0.44-5.38/100000 osoba-godina (22) i viših vrijednosti od 7.3/100000 koje imaju Norveška (23) i Sjedinjene Američke Države (24), AS je češći u muškaraca u odnosu na žene u omjeru 3.8:1 u Europi te 2.3:1 u Aziji (21). Najčešća ekstra-artikularna manifestacija AS je uveitis, s prevalencijom od 33.2% (25) ili ako se gleda u obrnutom smjeru oboljeli od uveitisa imaju visoku stopu incidencije AS od 121.5/100000 osoba-godina (26). U populaciji s

AS psorijaza ima prevalenciju između 10-25%, dok je u 5% slučajeva psorijaze zahvaćen sakroilijakalni zglob. Učestalost IBD u AS je 5-10%, a također 3-10% oboljelih od IBD poslije razvije AS (27).

PsA je druga najčešća bolest iz grupe s procijenjenim udjelom od 12.7% među oboljelim od SpA (6). Incidencija PsA se u studijama uglavnom nalazi u rasponu od 3.6 do 8.0 na 100000 stanovnika, npr. Češka s 3.6 (28), Argentina 6.3 (29) i 8.0 na jugu Švedske (30), dok Japan odstupa sa samo 0.1/100000 (17). Prevalencija PsA je različita u svijetu, a i na istom kontinentu značajno varira, npr. Europi od najniže u Češkoj s 0.05% (28) do najviše u Italiji koja iznosi 0.42% (31). U SAD-u prevalencija PsA je 0.16% (32), a Japan ima najnižu s 0.001% (17). Pacijenti s psorijazom imaju veću učestalost psorijatičnog artritisa koja iznosi 19.7% i povećanu incidenciju od 0.27 do 2.7 na 100 osoba-godina (33).

Sljedeći je ReA koji se pojavljuje češće u HLA-B27 pozitivnih i dosta ovisi epidemiologiji infektivnih bolesti određenog područja (3). Incidencija ReA vjerojatno iz toga razloga varira unutar raspona 0.6-27 na 100000 (34), s tim da su veće vrijednosti u Skandinavskim zemljama gdje je češći HLA-B27. Prevalencija ReA je između 0.09% i 1.0% (6).

O prevalenciji SpA-IBD u općoj populaciji ima malo istraživanja, rezultati studija na jugu Švedske su 0.02% (35) i u Italiji 0.09% (31). Epidemiologija uSpA je nepraktična za istraživati jer nema razvijenih službenih kriterija (6) pa su korišteni već dostupni poput ESSG kriterija u studiji Brandta i sur. gdje su uSpA činili najveći udio SpA s 43.4%, ispred AS s 30.2% i PsA s 14.2% (36). USpA je po rezultatima prospektivne studije, u kojoj su primjenjeni Amor i ESSG kriteriji, nakon 10 godina u 24.3% slučajeva prešao u AS i 22.5 % u remisiju (37).

Velika epidemiološka istraživanja u kojima su SpA podjeljeni u axSpA i pSpA po ASAS kriterijima su teška za izvesti zbog potrebe za MRI i HLA-B27 testove te dodatno komplicirana za interpretaciju jer oboljeli često imaju periferne i aksijalne manifestacije. Po rezultatima studije iz Nizozemske pSpA su bili zastupljeni u udjelu od 26.8% i axSpA 73.2% od kojih je samo 49% imalo čisti aksijalni oblik bolesti (38). Slični udjeli su dobiveni u studiji u Španjolskoj, 22.8% s pSpA i 77.2% axSpA koji je dodatno podijeljen pri čemu je nr-axSpA činio većinu s 62.5% (39). Nr-axSpA može prijeći u r-axSpA što se dogodi u 10-40% slučajeva kroz 2-10 godina (40), npr. u studiji Wang i sur. 26% ih je prešlo u AS nakon 15 godina (41).

2.3. Etiopatogeneza

Spondiloartrisi su grupa bolesti koje nastaju kao posljedica interakcije genetskih i okolišnih čimbenika. Etiologija i patogeneza nisu u potpunosti poznate, ali postoje hipoteze i u svima se spominje HLA-B27 kao glavni genetski čimbenik i bakterije i virusi iz okoliša najčešće kao okidači bolesti (1).

HLA kompleks, drugog imena MHC, dijeli se na klase I, II i III. MHC klasa I je prisutna na površini skoro svih stanica i čine je HLA-A, HLA-B i HLA-C molekule. HLA-B27 je varijanta B alela česta u bjelačkoj populaciji. Funkcija HLA-B27 je prezentiranje endogenih peptida citotoksičnim T limfocitima preko T staničnog receptora (TCR) i bitan je za obranu od virusa (20). Prisutnost HLA-B27 je povezana s preko 20 puta većim rizikom za razvoj SpA u bjelačkoj populaciji iz studije Brauna i sur. (13). Za HLA-B27 se smatra da pridonosi oko 33% u ukupnom riziku za nasljeđivanje AS, koji je inače 90% (20).

Teorije o patogenezi SpA su hipoteza artritogenih peptida, hipoteza odgovora denaturiranog proteina, hipoteza formiranja homodimera HLA-B27 na površini stanice, hipoteza polimorfizma aminopeptidaza endoplazmatskog retikuluma i hipoteza o utjecaju upale i promjene mikrobioma crijeva.

Hipoteza artritogenih peptida ili molekularne mimikrije pretpostavlja da neki od HLA-B27 podtipova se vežu za određeni artritogeni peptid koji prepoznaju CD8⁺ limfociti. Peptidi bakterija koji se prezentiraju na HLA-B27 pokazuju molekularnu mimikriju s autoantigenima kao što su HLA-B27 i drugi humani proteini (42). U pacijenata koji su razvili ReA nakon infekcije s klamidijom u sinovijalnoj tekućini su otkriveni CD8 T limfociti koji su aktivirani prezentiranjem peptida bakterije preko HLA-B27 te je pretpostavka da dolazi do križne reaktivnosti s vlastitim antigenima (43). U istraživanju Ewing i sur. protutijela na peptide *Klebsielle* su reagirala i na peptide HLA-B27.1 u oboljelih od AS (44). Prilikom prezentiranja istog epitopa na podtipovima HLA-B2705 i HLA-B2709, limfociti ih prepoznaju kao različite, što može biti razlog zašto nisu svi podtipovi HLA-B27 povezani s većim rizikom za razvoj SpA, npr. HLA-B2709, a HLA-B2705 jest i to s AS (45). Postoji preko 100 podtipova HLA-B27 (20). Nema dovoljno dokaza da je hipoteza artritogenih peptida točna i neka istraživanja pokazuju da se SpA može razviti drugim mehanizmom i bez CD8⁺ T limfocita (46).

Druga teorija tvrdi da aktivacija mehanizma odgovora denaturiranog proteina (UPR, engl. unfolded protein response) dovodi do razvoja SpA. Do aktivacije UPR može doći nakupljanjem pogrešno smotanih proteina (47). Teški lanci HLA-B27 su skloni pogrešnom smatanju u endoplazmatskom retikulumu (ER) prije spajanja s β 2 mikroglobulinom te se vežu za šaperone. Prilikom stimulacije citokinima koji potiču stanicu na ekspresiju MHC I molekula, dolazi do pojačanje proizvodnje i akumulacije

pogrešno smotanih teških lanaca. Zbog nastaloga stresa u ER aktivira se UPR (48). Aminopeptidaze 1 endoplazmatskog retikuluma (ERAP1) utječu na smatanje HLA-B27. U funkcionalnoj studiji transgenični štakori s deficijntnim ERAP1 su imali manje pogrešno smotanih HLA-B27 što je povezano s manjim stresom u ER, a to vjerojatno je razlog manje aktivacije UPR pa se rjeđe razvije SpA (49).

ERAP enzimi su fokus hipoteze koja tvrdi da polimorfizmi enzima dovode do razvoja SpA (1). ERAP1 i ERAP2 su cink metalopeptidaze u ER koje sudjeluju u obradi antigena tako što cijepaju peptide do optimalne duljine od 8-10 aminokiselina kako bi se peptid mogao vezati za MHC I i biti prezentiran (50). MHC I, međutim, mogu vezati i peptide dulje od 10 aminokiselina (51), pa bi ti atipično obrađeni peptidi povezani na HLA-B27 mogli aktivirati T limfocite (47). Smatra se da patogenezi SpA pridonose anomalije u samoj prezentaciji na HLA-B27, i to onih peptida koje su cijepali ERAP1 enzimi ili je anomalija već nastala u cijepanju (52). ERAP2 smanjuju broj peptida koji se vežu na razne MHC I, što je povezano s razvojem bolesti pa oboljevaju i HLA-B27 negativni (53). ERAP1 je povezan s AS samo u HLA-B27 pozitivnih (52), a osobe s ERAP2 imaju češće AS neovisno o HLA-B27 (54).

Sljedeća hipoteza tvrdi da stvaranje homodimera teških lanaca HLA-B27 bez β 2 mikroglobulina pridonosi razvoju SpA (1). Homodimeri se češće stvaraju u određenim HLA-B27 podtipovima, npr. HLA-B2705 koji je povezan s AS, a manje u HLA-B2709 koji nije povezan s SpA (55). Homodimeri slobodnih teški lanaca se mogu vezati za receptore na limfocitima, monocitima i NK stanicama (engl. natural killer cells) (47). KIR3DL2+ je primjer receptora koji se može vezati za homodimere i CD4 T limfociti, koji imaju taj receptor, proizvode četiri puta više IL-17 u pacijenata sa SpA, nego kontrolna grupa s istim receptorom ili grupa bez tog receptora na limfocitima (56).

Zadnja hipoteza je da upala crijeva i promjena crijevnog mikrobioma utječe na razvoj SpA. Promjene mikrobioma, tj. disbioza, uzrokuju povećanu propusnost crijevne barijere nakon čega se aktivira imunostni sustav (1). HLA-B27 može pridonijeti razvoju autoimune bolesti već spomenutim mehanizmima UPR, molekularne mimikrije i pretjerane proizvodnje citokina, a na sličan način bi HLA-B27 mogao utjecati na razvoj disbioze crijeva zbog gubitka tolerancije na vlastiti mikrobiom (1, 20). U modelima štakora HLA-B27 je doveo do pretjerane osjetljivosti na antigene mikroba. Aktivirana prirodna imunost i povećan broj Th17 limfocita je doveo do disbioze što je bilo povezano s razvojem SpA. Primjer poremećaja mikrobioma je uočen u crijevima HLA-B27 pozitivnih štakora gdje je nađena povećana koncentracija bakterije *Akkermansia muciniphila* koja može razgrađivati mucin i oštetiti crijevu barijeru (57).

Pravi mehanizam razvoja bolesti je možda kombinacija već ponuđenih iz hipoteza ili ima još nekih drugih načina. Primjer mogućeg zasebnog mehanizma je iz istraživanja na miševima, gdje je sama prevelika ekspresija TNF bila dovoljna za razvoj SpA (58). Drugi primjer je povezanost varijanti gena za IL-23R, STAT3 i IL-12B s nastankom AS (59). Radi se o genima za proteine koji sudjeluju u diferencijaciji Th17 limfocita. Th17 proizvode IL-17 koji je značajan u patofiziologiji SpA, na što upućuje korist od primjene IL-17 inhibitora (60).

2.4. Patofiziologija

Patofiziologija SpA je kompleksna i nije potpuno poznata. Ankilozantni spondilitis počinje abnormalnim imunostnim odgovorom u genetski predisponiranih pojedinaca (3). Najvjerojatnije je okidač promjena mikrobiobite okoliša, pa neke bakterije možda imaju sposobnost kompromitiranja crijevne barijere (57). Za daljnji razvoj bolesti su

potrebni citokini od kojih prvo makrofazi i dendritične stanice proizvode IL-23 kao mogući odgovor na bakterijske komponentne. IL-23 i prezentirani antigeni potiču T limfocite na diferencijaciju u Th17 i lučenje IL-17, TNF α i IL-22 (3). Mastociti i neutrofili pod utjecajem IL-23 izlučuju IL-17, makrofazi proizvode TNF α i ti citokini potiču upalu (3). Proupalni učinak IL-17 ima značajnu ulogu u nastanku sakroilitisa i entezitisa. IL-22 potiče osteogenezu tako što djeluje na mezenhimalne matične stanice (61). IL-17 i TNF α su također povezani s stvaranjem nove kosti. Mauro i sur. pretpostavljaju da bi stvaranje kosti u AS i drugim SpA moglo još biti potaknuto proupalnim i proostegenim fenotipom mezenhimalnih stromalnih stanica koštane kao posljedica djelovanja HLA-B27 (62). Smatraju, također, da su bitne za osteogenezu u SpA fibroblastima slične stromalne stanice koje se aktiviraju upalom i citokinima, mehaničkim stresom i možda vlastitim unutarnjim svojstvom, što bi moglo pojasniti poteškoće u liječenju i zaustavljanju remodelacije kosti (62).

Psorijatični artritis nastaje vjerojatno nakon infekcije ili traume u genetski podložnih osoba. Dendritične stanice proizvode IL-12 i IL-23 te prezentiraju antigene T limfocitima te dolazi do diferencijacije Th1 i Th17 limfocita. Th1 limfociti proizvode citokine TNF α i IFN γ , a Th17 luče IL-17 (3). Citokini djeluju na makrofage i sinovijalne fibroblaste koji onda proizvode citokine i pridonose razvoju upale. U razvoju bolesti uz već spomenute citokine sudjeluju i IL-1 i IL-6 zbog kojih su povišeni su proteini akutne faze (3). Pod utjecajem IL-17 se razvija entezitis. Sinovijalni fibroblasti luče metaloproteinaze i agrekanaze koje razgrađuju hrskavicu. Iste stanice proizvode RANKL i M-CSF koje djeluju na prekursore osteoklasta što dovodi do erozije kosti. Sinovijalni fibroblasti još proizvode dušikov monoksid i prostaglandine koji uzrokuju vazodilataciju i bol (3). Novija istraživanja ukazuju na mogućnost da mastociti sudjeluju u patogenezi lučenjem GM-CSF (63).

ReA je posljedica reakcije na bakterijsku infekciju uzročnicima kao što *Clamydia*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* i *Yersinia* (3). ReA može biti nepovezan s SpA kad imunosna reakcija nije nastala nakon prezentacije peptida preko HLA-B27 te nije uglavnom kroničan i praćen je mioartralgijama, npr. virusi, *Mycoplasma*, *Borrelia*, streptococci i mycobacteria (3). Sindrom kojeg čine klamidijski uretritis, konjuktivitis i reaktivni artritis se prije zvao Reiterov sindrom. Pretpostavka je da bakterije dosegnu sistemsku cirkulaciju te njihovi fragmenti, npr. lipopolisaharidi i nukleinske kiseline, aktiviraju citotoksične T limfocite. Citotoksični T limfociti napadaju sinoviju i druge vlastite antigene koji su slični bakterijskima zbog molekularne mimikrije, a moguće da na to utječe HLA-B27 mehanizmom aritrogenog peptida (34).

USpA vjerojatno nije zasebna bolest unutar grupe SpA nego jedino drugačija prezentacija AS koji dio pacijenata razvije ili PsA koji je rjeđi ishod, dok ostali ostanu pod dijagnozom uSpA ili uđu u remisiju (64).

SpA-IBD nema potpuno poznat razvoj bolesti. Mogući mehanizam razvoja bolesti vjerojatno ima sličnosti s drugim SpA, što znači da je početak razvoja nakon kontakta s bakterijama. Prezentacijom obrađenih antigena preko HLA-B27 zbog molekularne mimikrije, mehanizma UPR ili na oba načina dolazi do gubitka tolerancije vlastitih antigena (65). Hammer i sur. u pokusu s transgeničnim štakorima s ekspiriranim HLA-B27 su uočili da štakori razvijaju upalnu bolest gastrointestinalnog trakta i zglobova koja je slična poremećajima povezanim s HLA-B27 u ljudi (66). Pacijenti sa SpA imaju veću vjerojatnost razvoja upalne bolesti crijeva ako su nosioci varijanti gena za receptor prepoznavanja uzorka CARD15, tj. NOD2 (67) koji u kontaktu s dijelovima bakterija aktivira NF- κ B, što dovodi do upalnog odgovora (68). Peluso i sur. (65) smatraju da, nakon akutne upale crijeva uzrokovane bakterijama, dio bakterija preživi te u makrofazima dospiju u zglobove i uzrokuju artritis ako je osoba

genetski predisponirana. Panethove stanice proizvode IL-23 u crijevima, dok se u zglobovima proizvodi TNF i IL-23. Nastala šteta u zglobovima i antigeni od bakterija potiču upalu. IL-23 u crijevima potiče NK stanice da proizvode IL-22 koji smanjuje upalu, ali unatoč tome akutna upalna bolest crijeva vjerojatno nekad prijeđe u kroničnu, ako su defektivne T regulacijske stanice i prisutan prevelik stres u ER (65).

2.5. Klinička slika

Spondiloartritisi su grupa kroničnih mišićno-koštanih bolesti koje su međusobno povezane i pokazuju sličnosti u kliničkoj slici (3). Ovisno predominantnoj lokalizaciji simptoma se mogu podijeliti na aksijalni SpA i periferni SpA. AS i nr-axSpA pripadaju aksijalnim SpA, a perifernim SpA se smatraju PsA, ReA i SpA-IBD (4). Upalna bol u leđima je glavni simptom SpA te se u grupi često pojavljuju i periferni artritis, entezitis, daktilis, psorijaza, uveitis i upalna bolest crijeva. Bolesti povezuje pozitivan HLA-B27 i negativan RF (6).

2.5.1. Aksijalni spondiloarthritis i ankilozantni spondilitis

AxSpA i AS, koji je glavni predstavnik axSpA, prezentiraju se većinom s upalnom boli u leđima i jutarnjom ukočenošću. Jutarnja ukočenost traje preko 30 minuta (69). Bol može biti povremena, ali postaje perzistentna nakon nekoliko mjeseci, nekad je generalizirana i izraženija noću (3,70). Ako su zahvaćeni ilijačni zglobovi, bol iz donjeg dijela leđa se širi u glutealnu regiju ili straga u natkoljenicu (6). Bol se pogoršava u odmoru, a smanjuje fizičkom aktivnošću i terapijom NSAIL (3). Umor je čest simptom, pojavljuje se u preko trećine pacijenata (71). Upala hvatišta tetiva ili ligamenata, tj. entezitis, je čest nalaz te su zahvaćeni uglavnom hvatišta Ahilove tetive i planetarne fascije te ih slijede entezitis ligamenta patele, hvatišta gluteusa mediusa i tetive koje se hvataju za epikondile humerusa (3,69). Zbog razvoja AS, u slučaju da osoba ne dobije liječenje, s vremenom upala, mišićni spazam i osifikacija

smanjuju pokretljivost kralježnice, tj. dolazi do ankiloze, gubi se lumbalna i cervikalna lordoza, a torakalna kifoza je u ponekih naglašena s vratom koji može biti zabačen prema naprijed (69, 70). Dolazi do atrofije mišića stražnjice i u onih s značajnom kifozom moguće su i fleksijske kontrakture kuka i koljena (3,70). Ankiloza se razvija kroz više godina i poslije dolazi u nekih do osteoporoze kralježaka, što je rizično za nastanak fraktura (3). Karakterističan je oligoartritis s asimetričnim rasporedom u kojem su češće zahvaćeni zglobovi na donjim udovima (70). Na kliničkom pregledu pokretljivost kralježnice je smanjena u svim smjerovima i širenje prsnog koša je otežano (3,70). Nalaz na kralježnici se kreće od manjeg osjećaja ukočenosti do potpunog spajanja kralježaka. Prilikom pritiska na sakroilijakalne zglobove pacijent može javiti da osjeća bol (70). U anamnezi od dosadašnjih bolesti česti su IBD i psorijaza (3). Akutni anteriorni uveitis se pojavljuje u četvrtine oboljelih i smetnje su fotofobija, jednostrana bol i pojačano suženje (3,70). Daktilis, upala zglobova i mekog tkiva prsta je čest nalaz (69). Moguće su druge ekstra-artikularne manifestacije poput prostatitisa, sterilnog uretritisa, rijetko amiloidoze, atipične pulmonarne fibroze gornjeg reznja i krvožilnih bolesti od koji se bolest aortne valvule pojavljuje u 20% pacijenata (3).

2.5.2. Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je karakteriziran prisutnošću psorijaze i upalom koja dovodi do boli i ukočenosti zglobova, kralježnice, tetiva, hvatišta tetiva i ligamenata (3, 72).

Psorijatični osip može biti generaliziran ili lokaliziran na skalp, interglutealnu brazdu, kožu pupka i genitalija. Čest nalaz u PsA su udubljenja noktiju, odvajanje nokta od podloge ili oniholiza i subungualna hiperkeratoza (3). Tijek bolesti se sastoji od povremenih pogoršanja i remisija. Zglobovi uglavnom nisu otečeni i raspored zahvaćenih zglobova varira i predstavlja zasebni oblik bolesti (3). Asimetrični upalni

mono ili oligoartritis je oblik PsA s naglim početkom u kojemu je najčešći nalaz sinovitis i periartikularna upala. U slučaju prisutnosti još i tenosinovitisa fleksora, entezitisa i okolnog tkiva dolazi do oteknuća prsta, što se zove daktilitis ili „kobasičasti prsti” (3,69). Oblik s oligoartritisom je s asimetričnim zahvaćanjem do pet malih ili velikih zglobova (72), i u slučaju da se radi o koljenu ili laktu, ponekad su prisutne velike količine izljeva (3). Simetrični poliartritis je sličan RA jer simetrično zahvaća male i velike zglobove gornjih i donjih udova, npr. distalne interfalangealne zglobove, ali je blaži, RF negativan i nema nodula i drugih ekstra-artikularnih obilježja RA (3,72). Artritis distalnih interfalangealnih zglobova ili distalni artritis je zasebni oblik PsA koji je sličan upalnom generaliziranom osteoartritisu, ali distalni artritis je povezan psorijazom noktiju (3,72). Psorijatični spondilitis je aksijalni oblik PsA s prisutnom upalnom boli leđa i vrata i ukočenošću te može podsjećati na AS, ali je blaži i razlikuje se radiološki (3,73). Asimetrično su zahvaćene strukture u kralježnici, diskovi, enteze i fasetni zglobovi (3). Artritis mutilans je destruktivni PsA u kojem su zahvaćeni prsti na rukama i nogama, što rezultira deformitetima (72). Hrskavica i kost su značajno uništeni, što rezultira nestabilnošću zglobova i skraćanjem prstiju koji se mogu povući do prijašnje duljine (3). Enezitis predominantni oblik PsA je obilježen boli i ukočenošću na mjestima hvatišta tetiva i ligamenata, najčešći primjer je Ahilova tetiva i plantarna fascija te slijede hvatište ligamenta patele, hvatište abduktora kuka na lateralni femoralni kondil itd. (3).

2.5.3. Reaktivni artritis

Reaktivni (spondilo)artritis se prezentira naglim nastankom, upalnim entezitisom, oligoartritisom donjih udova, sakroilijačnog zgloba i nekad lumbalne kralježnice. Simptomi počinju nekoliko dana ili tjedana nakon infekcije (34). Bol u donjem dijelu leđa i ukočenost je česta. Prisutni su entezitis i tendonitis, npr. Ahilove tetive i moguće

je plantarni fasciitis te osteitis. Do 20% oboljelih ima i sakroilitis (3). Ekstra-artikularne manifestacije se odnose na oko (konjuktivitis, uveitis), genitourinarni sustav (uretritis, cervicitis, prostatitis, *circinate balanitis*), kožu i sluznicu (ulkusi u ustima, *keratoderma blennorrhagica*), srce (karditis, smetnje provođenja) i udubljenja i odvajanja noktiju (34). Prvi napadaj je samolimitirajući, a 10% pacijenata nakon rekurentnih ili kroničnih artritisa imaju aktivnu bolest 20 godina što može dovesti do razvoja kroničnog artritisa i kardiovaskularnih komplikacija poput aortne insuficijencije (3,34).

2.5.4. Enteropatski artritis

Enteropatski (spondilo)artritis ili SpA-IBD se može podijeliti, ovisno o lokalizaciji mišićno-koštanih manifestacija upalne bolesti crijeva, na dvije grupe podgrupe: periferni i aksijalni (3, 65).

Periferni artritis je u zastupljen u oko 20% slučajeva IBD (3). Bolest se akutno prezentira s najizraženijim simptomima nakon 48 sati. Dijagnosticira se prije, poslije ili istovremeno s upalnom bolesti crijeva (65). Oblik bolesti je monoartikularni ili oligoartikularni s uglavnom asimetričnim zahvaćanjem velikih zglobova donjih ekstremiteta poput koljena, lakta i kuka te rjeđe malih zglobova što je moguće u Crohnoj bolesti (3,65). Artritis se često pojavljuje u pogoršanjima IBD, sama bolest je rekurentna i epizodična, manji udio je kronično oboljelih i simptomi se spontano mogu smanjiti unutar 6 mjeseci (3,65). Liječenjem IBD se opaža smanjenje artritisa (3). Prilikom pogoršanja IBD mogući su i uveitis, stomatitis, nodozni eritem i *pyoderma gangrenosum* (65).

Aksijalni oblik se pojavljuje u do 25% pacijenata s IBD (3), a češći je u Cronhovoju bolesti (CB) nego u Ulceroznom kolitisu (UK) (74). Prisutan može biti sakroilitis, koji je nekad asimptomatski, ili se razvije AS (65). Tijek AS u IBD je sličan idiopatskom

AS u općoj populaciji, dolazi do smanjenja pokretljivosti kralježnice, razvoja ankiloze i smanjenja sposobnosti širenja prsnog koša (75). U obje podgrupe su mogući entezitis, daktilitis i bol u glutealnoj regiji (65). Ekstra-artikularne manifestacije se mogu javiti u obliku akutnog anteriornog uveitisa s 25% učestalosti, a rjeđi su aortna insuficijencija i srčani poremećaji provođenja te se još u do 3,7% oboljelih od UK pojavljuje Hashimotova bolest (65,76).

2.6. Dijagnoza

Dijagnoza SpA se postavlja uglavnom više godina nakon nastupa prvih simptoma. Razlozi su činjenica da nekad treba 8-11 godina da se razviju vidljive radiološke promjene i vjerojatno niska razina svjesnosti o SpA među liječnicima koji nisu reumatolozi (69,70).

Prilikom postavljanja dijagnoze liječnici se često služe klasifikacijskim kriterijima, iako su namijenjeni za epidemiološke i kliničke studije. Ti kriteriji imaju bolju specifičnost, a manju osjetljivost od dijagnostičkih kriterija pa su češće lažno negativni (77). Amor klasifikacijski kriteriji su lista kliničkih, radioloških i laboratorijskih značajki koje se različito boduju te se na kraju zbrajaju i ako je zbroj jednak ili veći od 6 smatra se da osoba boluje od SpA. Sakroilitis se boduje s 3, a pojedinačno +1 bod se računa za bol i ukočenost u lumbalno ili dorzalno, asimetrični oligoartritis, bol u glutealnoj regiji koja još +1 ako se izmjenjuju povremeno strane s prisutnom boli. Pojedinačno još 2 boda za entezitis, daktilitis, prisutnost HLA-B27 ili pozitivna obiteljska anamneza, poboljšanje simptoma unutar 48h nakon NSIAL, iritis, ukupno 2 boda (psorijaza, balanitis i IBD), po +1 bod za negonokokni uretritis ili cervicitis, akutni proljev unutar 1 mjeseca od nastupa artritisa (78). Amor i ESSG kriteriji se razlikuju jer ESSG ima ulazne kriterije (upalna bol u leđima, periferni artritis, oboje ili zasebno) i nedostaju kriteriji za pozitivnost na HLA-B27 i odgovor na NSAIL (79). ASAS kriteriji su

doneseni da bi se dijagnosticirali raniji stadiji bolesti. AxSpA se dijagnosticira s radiološkim nalazom sakroilitisa s jednom dodatnom značajkom SpA ili HLA-B27+ uz dvije dodatne značajke, među koje ulazi i povišeni CRP. Prednost u odnosu na prijašnje kriterije je korištenje MRI kojim se mogu i raniji stadiji bolesti otkriti (9). Za klasifikaciju u pSpA kriteriji su artiritis, entezitis ili daktilitis, koji mogu biti dovoljni kad su skupa prisutni ili uz jedan dodatni kriterij, kao što su psorijaza, IBD, prijašnja infekcija, HLA-B27, uveitis, radiološki prisutan sakroilitis. Dva dodatna kriterija su potrebna kod IBD koja nije aktivna ili SpA pozitivne obiteljske anamneze (9).

Modificirani kriteriji iz New Yorka su namijenjeni za AS u kojima su potrebni bar jedan od tri klinička kriterija za dijagnozu, a to su bol u donjem dijelu leđa u trajanju od najmanje 3 mjeseca koja popušta tjeļovježbom, ali ne odmorom; ograničena pokretljivost lumbalne kralježnice ili smanjeno širenje prsnog koša i radiološki nalaz sakroilitisa (80).

AS u ranim stadijima više godina nema vidljive promjene na sakroilijakalnom zglobovu na rengenu. Prvo se uočava zamućenje kortikalne granice subhondralne kosti, erozija i skleroza. S napretkom erozije zglobni prostor se čini širim, ali nakon skleroze se sužava i dolazi do fuzije i ankiloze (3,70). Fibrozna i koštana ankiloza uništi zglob, koji postane simetričan (70), okoštavanjem nastaju na rengenu vidljivi premošćujući sindezmoftiti, koji se nalaze na vanjskom dijelu fibroznog prsten (3). Daljnjim napretkom bolesti okoštava prednji longitudinalni ligament, dolazi do fuzije fibroznih prstenova i razvija se tipični radiološki nalaz „bambusovog štapa” (3). Mogući su i nalazi osteoporoze i posljedičnih fraktura kralježaka, atlanto-aksijalna dislokacija i erozija pubične simfize nekad i s fuzijom (3,69). MRI i CT detektiraju rane stadije bolesti, npr. na MRI se može ranije otkriti sakroilitis, upalne promjene na lumbalnoj kralježnici, edem koštane srži blizu upaljenog zgloba, erozije i skleroza zgloba (3,69).

Povećan stupanj ankiloze na CT-u može biti povezan s smanjenom boli i ukočenošću, što znači da nalazi ne koreliraju s aktivnosti bolesti. Pojačani su simptomi kod povećane skleroze sakroilijakalnog zgloba (70). Scintigrafijom se može vidjeti povećano nakupljanje radiofarmaka u zahvaćenom zglobo, ali je niska osjetljivost i specifičnost (69,70). Denzitometrija se koristi za procjenu krhkosti kostiju (3). Nalaz spirometrije kod uznapredovale bolesti je smanjen vitalni kapacitet i povećan funkcionalni rezidualni kapacitet. Alkalna fosfataza je ponekad povišena u težem obliku bolesti. Blaga normokromna normocitna anemija može biti prisutna (70). ESR i CRP su često povišeni u aktivnoj bolesti, autoantitijela kao RF, antitijela na ciklički citrulinski peptid (anti-CCP) i antinuklearna antitijela (ANA) su negativna i fekalni kalprotektin se može koristiti za probir na IBD (3). Test na HLA-B27 bi se trebao provoditi kod pacijenata s upalnom boli u leđima uz prisutna klinička obilježja SpA ili AS jer u takvim okolnostima nalaz HLA-B27 ima veću vjerojatnost bolesti (70).

PsA ima zasebne klasifikacijske kriterije koji mogu koristiti za postavljanje dijagnoze i najkorišteniji su CASPAR kriteriji (72). Pouzdani su s osjetljivosti 91.4% i specifičnosti 98.7% (81). Prisutnost upalnog artritisa i 3 boda iz kriterija su dovoljni za dijagnozu. Kriteriji su sadašnji nalaz psorijaze (2 boda) i po 1 bod pojedinačno za prijašnje oboljenje od psorijaze ili nekoga u obitelji, promjene noktiju (oniholiza, udubljenja, hiperkeratoza), sadašnji ili preboljeli daktilitis, RF negativan nalaz i stvaranje kosti blizu zgloba (81). Dijagnoza se uglavnom postavlja klinički. Nalaz rengena može biti normalan ili pokazivati eroziju i suženje zglobova. Sakroilitis je asimetričan, kralježnica je u ranijim stadijima zahvaćena asimetrično sindezmoftima, a poslije je nekad teško razlikovati od AS (3,82). Za razliku od RA, asimetrično zahvaća zglobove i nisu pošteđeni distalni interfalangealni zglobovi (DIP) (72). Iako nisu nužni za postavljanje dijagnoze MRI, CT mogu rano detektirati aksijalne promjene i

sinovijalnu upale i entezitis. Sinovijalna upala i entezitis se mogu otkriti i ultrazvukom (3,72). Autoantitijela RF i anti-CCP su gotovo uvijek negativni, ANA mogu biti pozitivni, ali u niskom titru (72). CRP i ESR su nekad povišeni u onih s aktivnom bolešću (3).

ReA je klinička dijagnoza, postoje i smjernice ACR (engl. American College of Rheumatology). Glavni kriteriji su asimetrični mono ili oligoartritis donjih udova i enteritis ili uretritis 3 dana ili 6 tjedana prije artritisa. Drugi po važnosti kriteriji je pozitivna kultura kao dokaz infekcije ili perzistentno zahvaćanje sinovije (34). Laboratorijski testovi se mogu koristiti za dokazivanje bakterije koja je okidač ReA. Uzima se uzorak jutarnjeg urina ili urogenitalni bris da se dokaže *Chlamydia* ili *Neisseria gonorrhoea* (34). Ponekad je potrebna aspiracija zgloba da se isključi kristalni ili septički artritis. CRP i ESR mogu biti povišeni. Autoantitijela su negativna (3). Ultrazvukom ili MRI-om se mogu dokazati entezitis, periferni sinovitis i sacroiliitis. Rengen u početku pokazuje nespecifičnu upalu zglobova, a u kroničnoj ili rekurentnoj bolesti mogući su i osteoporoza, erozije enteza, periostitis (metatarzne kosti, falange i zdjelica). Aksijalni nalaz rengenja je sličan PsA, kralježnica s asimetričnim sindezmofitima koji se šire van granica fibroznog prstena te asimetrični sakroilitis (3).

SpA-IBD se dijagnosticira klinički temeljem anamneze i fizikalnog pregleda te ne postoji zlatni standard. ESSG kriteriji se često koriste za dijagnozu (65). Američko udruženje za spondilitis (eng. Spondylitis Association of America) navodi da se, uz simptome i obiteljsku anamnezu, mogu koristiti i testovi poput kulture stolice, kolonoskopije s ili bez biopsije, ESR i CRP, HLA-B27 test, aspiracija sinovijalne tekućine i rengen zahvaćenih zglobova. Rengenom nisu uočljive erozije, osteoporoza i suženje zglobova. Scintigrafijom ponajviše u sakroilijakalnom zglobu je vidljivo nakupljanje radiofarmaka unatoč nedostatku promjena na rengenu (65). Aksijalni

oblik bolesti može imati sklerotične i erozivne lezije na tijelima kralježaka i aseptični spondilodiscitis koji je definiran kao Andersonova lezija (65,83). Erozijske diska i kralježaka, po Peluso i sur., vjerojatno se pojavljuju ranije u SpA-IBD nego u ostalih SpA, često su asimptomatske i smatraju se ranim manifestacijama SpA-IBD (84).

USpA je po Američkom udruženju za spondilitis najteži za dijagnosticirati jer često nije prepoznat od strane liječnika ili se dijagnosticira kao neklasificirani seronegativni spondiloartritis ili samo SpA. Nema službenih dijagnostičkih kriterija. USpA bi se mogao razlikovati od AS po rjeđoj HLA-B27 pozitivnosti i erozije tipične za AS se često ne vide na rendgenu. Bol se razlikuje nekad po lokaciji ili je uopće nema. ESSG kriteriji se nekad koriste i za dijagnozu su potrebni upalna bol u leđima bez radiološkog sakroilitisa, asimetrični oligoartritis i entezopatije (85). U studiji Gemcioglu i sur., bol u aksijalnim zglobovima je bila prisutna u 73% oboljelih od AS nasuprot 58% od uSpA, u grupi s AS 55% su bili HLA-B27+, dok je 25% uSpA (86).

NICE (engl. The National Institute for Health and Care Excellence) smjernice, koje čine preporuke bazirane na medicini utemeljenoj na dokazima, se koriste u Engleskoj i u njima postoje smjernice za prepoznavanje, dijagnozu i liječenje SpA u osoba starijih od 16 godina (87). Preporuka je da liječnici u primarnoj zdravstvenoj zaštiti postavljaju sumnju na axSpA te upute reumatologu osobe kojima bol u leđima traje dulje od 3 mjeseca i počela je prije njihove 45. godine uz bar još 4 klinička obilježja: početak već prije 35. godine; buđenje nakon polovice noći zbog simptoma; poboljšanje uz kretanje; bol u gluteusima; poboljšanje uzimanjem NSAID-a unutar 48 sati; pozitivna obiteljska anamneza; psorijaza u dosadašnjim ili trenutnim bolestima; upalni artritis; entezitis i oticanje zgloba ili tetive bez mehaničkog uzroka. U obzir se mogu uzeti HLA-B27 pozitivnost, uveitis i IBD. Spol nije faktor rizika, pošto se axSpA pojavljuje jednako u oba spola (87). Preporuka za upućivanje zbog sumnje na pSpA

je prvenstveno u slučaju prisutnosti daktilitisa, također, može entezitis i bol u leđima bez mehaničkog uzroka, gastrointestinalna ili genitourinarna infekcija koja je prethodila simptomima, osobna ili obiteljska anamneza s psorijazom, IBD, SpA i uveitisom (87).

U diferencijalnu dijagnozu SpA dolaze u obzir reumatoidni artritis (88), kongenitalni spinalni deformiteti, degenerativna bolest diska, hernijacija nukleusa pulposusa, kifoza, heterotopična osifikacija, lumbalna bolest diska, lumbalni spondilitis, osteoartritis, osteofibroza dysplasia (89), fibromialgija (90) i kod ReA se mogu dodatno razmatrati još gonokokni artritis, giht, Stillova bolest, septički artritis, reumatska vrućica, sekundarni sifilis, tuberkulozni artritis, artropatija povezana s imunizacijom ili imunoterapijom (34).

2.7. Procjena aktivnosti bolesti i funkcionalne sposobnosti

SpA su heterogena skupina bolesti kojima se laboratorijski radiološki nalazi ne moraju poklapati s aktivnosti bolesti, nema zlatnog standarda, ali aktivnost bolesti se svejedno treba odrediti za prilagodbu pristupa liječenju čija učinkovitost značajno utječe na ishod bolesti (70,91). Klinički upitnici kvantificiraju pacijentove simptome i računa se ukupni rezultat koji bi trebao predstavljati razinu aktivnosti bolesti. Upitnici za određivanje aktivnosti i ishoda bolesti, mogu uz pacijentovu perspektivu bolesti uključiti i nalaze liječnika, manifestacije bolesti i laboratorijske nalaze (91). BASDAI je najkorišteniji upitnik za axSpA koji se sastoji od 6 horizontalnih analogno vizualnih skala na kojima pacijent sam procjenjuje umor, spinalnu bol i bol u perifernim zglobovima, lokalnu osjetljivost i jutarnju ukočenost. Ukupni rezultat se kreće između 0 i 10 (92). BASDAI vjerojatno ne prikazuje potpuno aktivnost bolesti i neke stvari su možda višak za procjenu axSpA (91). Ukupni bodovi koji su rezultat samoprocjene često se ne podudaraju s mišljenjem liječnika, koji se uglavnom oslanjaju na nalaze

instrumenata (93). ASDAS za razliku od BASDAI uzima u obzir i laboratorijske nalaze ESR ili CRP skupa s još 3 varijable: boli u leđima i perifernim zglobovima, jutarnjom ukočenošću i općim dojmom pacijenta (94). Pouzdaniji je od BASDAI u određivanju razine aktivnosti u ranim oblicima SpA (95), ali nepraktičniji zbog potrebe za reaktantima akutne faze i kompliciranije formule za izračun (91). ASAS indeks zdravlja (ASAS HI) se sastoji od 17 stavki koje se odnose na bol, emocionalne funkcije, san, seksualne funkcije, brigu o sebi, pokretljivost i socijalni život. Zbroj je od 0 do 17 te što je niži znači da je pacijent boljeg zdravstvenog stanja. Koristan je za procjenu utjecaja liječenja na funkcioniranje i zdravlje (96). Indeks specifičan za PsA i ReA je DAPSA/DAREA. Rezultat je zbroj tri varijable: vizualno analogna skala boli i opći dojam pacijenta; CRP; procjena 66 zglobova vezana za oteknuće i 68 za osjetljivost i bol (97). Također, CPDAI je indeks aktivnosti za PsA, zbroj je od 0 do 15, boduje se isto procjena zglobova 66/68 te unose još varijable: indeks površine i težine zahvaćenosti kože psorijazom; entezitis; daktilitis i zahvaćenost kralježnice (BASDAI) (98). ASQoL je specifičan za AS i se sastoji od 18 pitanja s da ili ne. Procjenjuje se utjecaj AS i liječenja na kvalitetu života vezanu za zdravlje. Pitanja su o raspoloženju, snu, motivaciji, dnevnim aktivnostima, samostalnosti, društvenom životu, nošenju s bolešću itd., ukupni zbroj je od 0 do 18 te manji zbroj znači manje narušeno zdravlje (99). Po Alkan i sur., 8 je granica za smanjenu kvalitetu života (100). BASFI služi za procjenu funkcionalne ograničenosti kod oboljelih od AS. Koristi se vizualno analogna skala s rezultatom od 0 do 10 te veći broj znači veći funkcionalna ograničenja. Osam pitanja je o funkcioniranju s AS i dva o nošenju s bolešću (101). BASMI se koristi za ocjenu pokretljivosti s četiri mjerenja za kralježnicu i jednim za kukove. Izračunati indeks se kreće od 0 do 2 te veći broj znak

je manje pokretljivosti (102). Postoji još veliki broj upitnika za pacijente, ali nisu svi potvrđeni kao pouzdani za korištenje u SpA (103).

2.8. Liječenje

Cilj liječenja SpA je remisija ili inaktivna bolest, eventualno s niskom ili minimalnom aktivnošću te sprječavanje funkcionalne ograničenosti i komplikacija (89,104). Nužna je edukacija pacijenta, fizikalna terapija i korištenje NSAID, za koje treba oprez kod SpA-IBD zbog gastrointestinalnih nuspojava i pogoršanja IBD (3,89). NSAID se često uzimaju u maksimalnoj dozi i u slučaju neučinkovitosti prije prelaska na druge klase lijekova potrebno je probati s bar dva NSAID (104). Fizikalna terapija vježbama ima svrhu očuvanja fizičke kondicije, pokretljivosti kralježnice i zglobova (89). Smolen i sur. koji bili dio internacionalne radne skupine 2017. su izložili principe i preporuke za liječenje SpA i ASAS-EULAR smjernice 2022. su ažurirane za axSpA (105). Principi radne skupine: cilj liječenja SpA treba biti zajednička odluka pacijenta i reumatologa; liječenje se prilagođava mjerenjima aktivnosti bolesti, potreban je multidisciplinarni pristup više specijalista reumatologije, gastroenterologije, dermatologije i fizikalne medicine; cilj je što bolja kvaliteta života pacijenta pomoću kontrole simptoma, prevencije oštećenja, očuvanja pokretljivosti, socijalnog života, izbjegavanje nastanka toksičnosti i komorbiditeta; potrebno je riješiti se upale (104).

ASAS-EULAR je donio preporuke za axSpA. Potreban je individualni pristup ovisno o simptomima, znakovima, komorbiditetima i psihosocijalnim faktorima. Praćenje bolesti s učestalosti pregleda koja se individualno procijeni. Liječenje slijedi cilj postignut dogovorom pacijenta i liječnika. Potrebni su edukacija pacijenta, redovne vježbe, prestanak pušenja i fizioterapija. NSAID su lijekovi izbora za bol i ukočenost, moguće u maksimalnoj dozi, uz kontinuirano korištenje ako je odgovor dobar. Paracetamol i opioidni analgetici dolaze u obzir za rezidualnu bol ili neuspjeh s

NSAIL (105). Glukokortikoidne injekcije lokalno su opcija, a sistemski se ne smiju dugo primjenjivati. CsDMARDs, poput sulfasalazina, metotreksata i leflunomida, se ne bi trebali primjenjivati u pacijenata s čistim axSpA, osim sulfasalazina u slučaju perifernog artritisa; lijekovi klase b/tsDMARDs poput TNF inhibitori (TNFi), IL-17 inhibitori(IL-17i) ili JAKi dolaze u obzir u slučaju jako aktivne bolesti koja ne odgovara na konvencionalno liječenje. Monoklonska antitijela na TNF su preporučena u pacijenata s rekurentnim uveitisom i aktivnom IBD, a IL-17 inhibitori su preporuka u slučaju izražene psorijaze. Reevaluacija dijagnoze i razmatranje komorbiditeta potrebni su kada nema odgovora na liječenje (105). Lijekove iz b/tsDMARDs, koji nisu uspjeli, bi se trebalo zamjeniti s TNFi, IL-17i i JAKi. Održana remisija bolesti dovodi u obzir postepeno smanjivanje bDMARDs. Operacija zamjene kuka, neovisno o godinama, dolazi u obzir kod stalne boli, onesposobljenosti i oštećenjem vidljivim radiološki te spinalna osteotomija je opcija kod teških deformiteta. Ponovni pregled i pretrage su potrebni kod značajnih promjena nepovezanih s upalom kao što je fraktura kralježaka (105). Primjeri često korištenih NSAIL po Američkom udruženju za spondilitis su ibuprofen, diklofenak s misoprololom, naproksen i indometacin. Primjeri odobrenih TNFi za AS su etanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab pegol i golimumab (106). FDA odobreni su IL-17i (secukinumab i iksekizumab) i JAKi (tofacitinib i upadacitinib).

EULAR smjernice za PsA za cilj liječenja navode remisiju ili nisku aktivnost bolesti. Preporuke za lijekove: NSAIL za simptome; glukokortikoidi lokalno, a sistemski s oprezom; csDMARD dolaze u obzir težih mono ili oligoartritisa, a brzo se uvode u terapiju u slučaju poliartritisa, preferira se metotreksat kad je zahvaćena koža; ako bar jedan csDMARD ne uspije kod perifernog artritisa, preferirana opcija je bDMARD poput IL-17i i IL-12/23i, a ako i dalje ne uspijeva JAKi te poslije i PDE4i dolaze u

obzir; aksijalni oblik se može liječiti s TNFi i IL-17i; u slučaju održane remisije, DMARDs se postepeno smanjuju (107).

Cilj liječenja ReA je smanjenje simptoma i prevencija komplikacija (34). Pristup akutnoj bolesti se sastoji od odmora, uzimanja NSAIL i analgetika, a glukokortikoidi se mogu primijeniti intraartikularno ili lokalno u slučaju mono ili oligoartritisisa s entezitisom i burzitisom (3,34). Liječenje antibioticima je u slučaju da se otkrije uzročnik te traje 3 do 6 mjeseci (34). Ako su simptomi perzistentni i izraženiji, prisutan rekurentni artritis i teški oblik *keratoderma blenorrhagica*, mogu se koristiti DMARDs poput sulfasalazina ili metotreksata (3). Hitno stanje je anteriorni uveitis koji se liječi topikalnim, supkonjuktivalnim ili sistemskim kortikosteroidima (3). Pacijentima se inače preporuča fizička aktivnost kao dugoročna terapija (34).

Pristup liječenju SpA-IBD zahtjeva multidisciplinarnu suradnju reumatologa i gastroenterologa da bi se odabrala najučinkovitija terapija (65). Ograničene su opcije za liječenje s obzirom na istovremenu prisutnost SpA i IBD te lijekovi poput NSAIL se trebaju izbjegavati zbog mogućeg pogoršanja IBD ili primjenjivati kratko u najnižim dozama jer ipak uspješno smanjuju upalu zgloba i hvatišta tetiva (65,108). TNFi su jedini odobreni lijekovi za sve oblike SpA-IBD, dok JAKi imaju obećavajuće rezultate liječenja axSpA i pSpA te ostalih manifestacija. Neki lijekovi zasad pokazuju samo djelomičnu kontrolu bolesti, primjeri su IL-17i, IL-23i, PDE4i, blokatori $\alpha 4\beta 7$ integrina i transplantat fekalne mikrobiote (108). Sulfasalazin i 5-aminosalicilne kiseline se inače koriste u liječenju IBD te je za sulfasalazin dokazana blaga korist kod primjene u oboljelih od UK s perifernim artritismom, dok za CB nema dovoljno dokaza (65,109). Metotreksat, azatioprine, ciklosporin i leflunomid su korisni u liječenju perifernog artritisa i ekstraintestinalni manifestacija, primjerice primjena metotreksata je dovela do poboljšanja u oboljelih od UK s perifernim artritismom (65,110). TNFi infliksimab i

adalimumab učinkovito, ponajviše u oboljelih od CB, smanjuju upalu crijeva i zglobova u aksijalnom i perifernom obliku bolesti (65). Etanercept ima nedostatak što ne djeluje upalu crijeva (3). Po hipotezi Karimi i Pena (111), probiotici bi mogli pomoći u liječenju ekstraintestinalnih manifestacija IBD kao što je artralgija. Kardiovaskularni rizik je veći u osoba s IBD pa bi se u obzir moglo uzeti primjena statina i inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima zbog istovremene prevencije bolesti koronarnih arterija i moguće kontrole IBD (65,112).

3. Spondiloartritis u sklopu upalnih bolesti crijeva

3.1. Upalne bolesti crijeva i ekstraintestinalne manifestacije

Ulcerozni kolitis (UK) i Crohnova bolest (CB) su kronične upalne bolesti crijeva kojima se tijekom bolesti sastoji od relapsa i remisija. UK samo zahvaća kolon, dok CB može bilo koji dio gastrointestinalnog trakta (3).

Bolesti počinju uglavnom od 20 do 30-ih godina s jednakom učestalosti u oba spola u slučaju UK, a malo CB češća u ženskog spola. Incidencija UK je stabilna s 10-20 na 100000 na Zapadu, a CB je 5-10 na 100000 s time da raste kako se poboljšava higijena (3).

Etiologija nije potpuno poznata. Za CB pušenje duhana postoji povezanost, dok pušenje duhana bi moglo imati zaštitni učinak od razvoja UK (113). IBD su vjerojatno posljedica genetskih (CARD15 gen) i okolišnih čimbenika te bolest počinje vjerojatno abnormalnim odgovorom na crijevnu floru (113). Funkcija epitelne barijere u UK je narušena, a u CB problem bi mogla biti defektivna prirođena imunost i autofagija. U osjetljivih pojedinaca izlaganje bakterijama i antigenima dovodi do upale, aktivacije prirođene i stečene imunosti, proizvodnje IL-12, TNF alfa i IL-23, što oštećuje epitel i izlaže većem broju mikroba i pogoršava upalu (3,113).

UK je karakteriziran upalom sluznice, ulkusima, krvarenjem i gubitkom elektrolita. Zahvaća uglavnom prvo rektum, gdje u 20% slučajeva ostaje i ograničen, ali može u kontinuitetu zahvatiti ostatak debelog crijeva te u 15% slučajeva je prisutan pankolitis (113). Debelo crijevo se skraćuje, rezidualna sluznica se nalazi unutar područja atrofije. Zahvaćena je samo sluznica, ne i slojevi ispod, tipični su apscesi kripti s displazijom stanica, atipičnim jezgrama i povećanim brojem mitozama što je rizično za rak debelog crijeva (3).

CB može zahvatiti bilo koji dio gastrointestinalnog trakta i izmjenjuju se normalna sluznica s područjima upale gdje su prisutna još suženja i fistule (113). Ulkusi su dublji, zahvaćaju cijelu stijenu crijeva s mogućošću penetracije i nastanka apscesa ili fistule u drugi dio crijeva, mokraćni mjehur, maternicu, rodnicu i kožu (3).

Oboljeli od IBD imaju često ekstraintestinalne manifestacije bolesti koje mogu biti mišićno-koštane (periferni artritis, AS, izolirani sakroilitis, osteoporoza, osteomalacija), mukokutane (npr. nodozni eritem, *pyoderma gangrenosum*, ulkusi usta), očne (episkleritis, uveitis), hepatobilijarne (primarni sklerozirajući kolangitis), akutni ili kronični pankreatitis, bubrežne i urinarnog trakta (glomerulonefritis, intersticijalni nefritis i tubularna proteinuria, bubrežni kamenci) i plućne manifestacije (npr. bronhitis, bronhiektazije) (114). Mišićno-koštane su najčešće. Periferni artritis se dijeli na tip 1 i tip 2. Prisutno je malo ili ništa oštećenja zgloba i testovi na RF, ANA su negativni. Tip 1 je oligoartikularan, zahvaća manje od 5 velikih zglobova, dok tip 2 je poliartrikularan, simetričan i zahvaća više od 5 malih zglobova (114). AS s IBD je povezan s HLA-B27 i DRB1*0101 (115), ali manji udio su HLA-27 pozitivni (50-80%) nego AS (94%) (114). Izolirani sakroilitis je većinom neprogresivan, i zasad nepovezan s HLA-B27 (114). Tromboembolija je češća u IBD (114).

UK se prezentira s krvavim proljevom s ili bez sluzi, a česti su tenezmi, osjećaj nepotpunog obavljanja stolice i abdominalna bol. Lijevi gornji i donji kvadranti mogu biti osjetljivi na bol, a defans je prisutan kod akutnog abdomena (113). CB karakterizira gubitak težine, abdominalna bol i proljevi koji su nisu uglavnom krvavi. Fistule su česte i mogući su zato fekalurija i rektovaginalne fistule, a apsces se može prezentirati kao masa u donjem desnom kvadrantu (3,113).

Laboratorijski nalazi pokazuju povišeni CRP i ESR, a mogu biti prisutni anemija, leukocitoza i hipoalbuminemia. Nalaz fekalnog kalprotektina je pokazatelj upale crijeva i moguće je uzeti nalaz stolice da se isključe paraziti (3,113). Rengenom se provjerava prisutnost zraka, opstrukcije i toksičnog megakolona. Barij se koristi da bi se prikazao izgled olovne cijevi u UK i provjerila zahvaćenost rektuma da bi se razlikovalo od CB (113). Ultrazvuk, CT i MRI se koriste za dijagnozu IBD ili komplikacija. S MRI se vizualiziraju fistule, CT se koristi za provjeru perforacije, opstrukcije, suženja i za planiranje operacije (113). Ezofago-gastro-duodenoskopija ili kolonoskopija uz biopsiju su nužni za potvrdu dijagnoze IBD (113).

Cilj liječenja IBD je inducirati i održati remisiju, spriječiti oštećenja, detektirati displazije i prevenirati karcinom i točno odrediti koga treba operirati (3). Koriste se oralna terapija aminosalicilatima poput mesalamina i sulfasalazina za liječenje UK koji nije teški oblik. Teški oblik se liječi intravenskim kortikosteroidima kad oralna terapija ne uspije te ako i dalje nema poboljšanja, ciklosporinom se može u 60% slučajeva izbjeći kolektomija (3). Oboljeli od UK kad ne reagiraju na aminosalicilate, oralni glukokortikoidi i TNFi poput infliksimaba su opcija (113). Kolektomija je često kurativna (3).. Blagi oblik CB se može liječiti mesalaminom te se za dodatni učinak može dodati budesonid ako je potrebno. Za slučajeve s većim zahvaćanjem se koristi sistemska terapija prednisonom (113). Ako se koriste kortikosteroidi više od 3 mjeseca, daju se dodatci bisfonata da se spriječi osteoporoza (113). TNFi se koriste u umjerenom ili teškom CB te je potrebno napraviti PPD test za tuberkulozu. Kirurško liječenje je u slučaju fistula, apscesa, perianalne bolesti i opstrukcije. Kirurško liječenje nije kurativno i CB je često rekurentan. Potrebno je prestati s pušenjem jer ono jedino smanjuje povratak CB nakon operacije, a tiopurini se mogu koristiti nakon operacije ako se sumnja da će bolest opet vratiti (3).

3.2. Povezanost upalnih bolesti crijeva s spondiloartritisima

Povezanost IBD s SpA nije potpuno dokazana. Periferni artritis se pojavljuje u 20% oboljelih od IBD (3), a aksijalno zahvaćanje je češće u CB (5-22%) nego u UK (2-6%) (65). Od 2% do 16% oboljelih od IBD ima AS, a asimptomatski sakroilitis je nalaz u 12% do 20% slučajeva (74). Oboljeli od IBD i artritisa imaju učestalost HLA-B27 od 3.9% do 18.9% što je malo više nego opća populacija zapadne Europe s 4-13% (6). Od 6 do 14% AS pacijanata ima i IBD, dok 60% ima mikroskopsku upalu crijeva (5).

Genetski čimbenici imaju vjerojatno ulogu u mogućim zajedničkim patogenetskim mehanizmima IBD i SpA. Polimorfizam CARD15 gena se nalazi u 38% oboljelih od SpA i IBD u odnosu na opću populaciju s 17% (67). CARD15 se vjeruje da aktivira NF-kappa beta i da je mogući zajednički patogenetski mehanizam CB i SpA (68). Polimorfizmi STAT3 su povezani s nastankom AS (59), također, prisutni u oboljelih od CB što je možda objašnjivo povezanošću s oštećenjem DNA u rizičnih STAT3 alela (116). JAK-STAT bi mogao biti značajan u patogenezi SpA-IBD i liječenje s JAKi ima obećavajuće rezultate (5,108). Tip 1 perifernog artritisa u IBD je povezan je s HLA-DRB1*0103, B35 i B27, a tip 2 s HLA-B44, što pokazuje da MHC II molekule imaju vjerojatno patogenetsku ulogu (115).

U IBD i SpA bolesti dolazi do poremećaja citokinske regulacije. TNFi vjerojatno zato djeluju i na IBD i SpA (108). Os IL-23/-17 moguće ima ulogu u zajedničkoj patogenezi (5). Ciccia i sur. (117) su našli da je prevelika ekspresija IL-23 ključna za supkliničku upalu u AS, a ne IL-17. Panethove stanice su glavni izvor IL-23 i vjerojatni glavni kontrolori imunosti sluznice crijeva (117). Povišen broj T γ δ stanica se nalazi u perifernoj krvi u AS oboljelih i eksprimiraju IL-23R i proizvode IL-17 (5). Integrin

$\alpha E\beta 7$, kojeg eksprimiraju intraepitelne T stanice u sluznici crijeva i veže se za E-kadherin epitelnih stanica crijeva, je povišen u T stanicama u AS i limfocitima iz sinovijalnog tkiva u SpA (5,118). Dugo izlaganje miševa TNF α dovodi do razvoja bolesti sličnoj SpA-IBD (5,119).

Postoje dvije hipoteze koje objašnjavaju razvoj SpA u IBD (5). U prvoj su ključne promjene mikrobioma crijeva, disbioza. U stolici pacijanata s SpA je snižena raznolikost bakterija, manje je *Faecalibacterium prausnitzii* (3,5). Povećan broj mikroba *Dialister* i *Ruminococcus gnavus* je povezan s većim indeksima aktivnosti AS (5). U zglobovima oboljelih od SpA-IBD je moguć nalaz antigena bakterija *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis* i *typhimurium* te *Shigella* (120). U studiji Tauror i sur. su našli da transgenični štakori s HLA-B27, koji inače razvijaju bolest crijeva i zglobova sličnu čovjeku, neće razviti bolest ako su u okolišu bez mikroba (121). U patogenezi vjerojatno sudjeluju već navedeni mehanizmi autoimunosti i mimikrije (1,5).

Druga hipoteza je da antigeni u crijevu aktiviraju T limfocite koji migriraju u zglob, uzrokuju upalu i dolazi do lučenja citokina (5). Vazodilatacija, hiperemija i povećana vaskularna propusnost dovode do ekstravazacije leukocita. Migracija je vjerojatno usmjerena prema zglobovima pomoću citokina, adhezijskih molekula i receptora (5). U studiji, Salmi i Jalkanen su našli da se leukociti izolirani iz crijeva oboljelih od IBD vežu za sinovijalnu vaskulaturu (121).

Navedene hipoteze nastanka SpA u IBD su vjerojatno komplementarne (5). Daljnja istraživanja potrebna kako bi se dokazale.

4. Zahvale

Zahvaljujem se mentoru prof.dr.sc. Porinu Periću na pomoći, strpljenju i prilici za suradnju u izradi diplomskog rada.

Posebno bih se zahvalio svojoj obitelji na podršci, ljubavi i ustrajnosti tijekom svih godina studija.

Zahvaljujem se prijateljima na potpori i vremenu koje smo skupa proveli.

5. Literatura

1. Sharip A, Kunz J. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Biomolecules*. 2020; 10(10):1461. doi: 10.3390/biom10101461.
2. Gionchetti P, Calabrese C, Rizzello F. Inflammatory Bowel Diseases and Spondyloarthropathies. *J Rheumatol Suppl*. 2015 Nov;93:21-3. doi: 10.3899/jrheum.150628.
3. Davidson S. Davidson's principles and practice of medicine. 23rd edition. Ralston S, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP, editors. Edinburgh: Elsevier; 2018.
4. Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: the challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Oct 1 ;59(Supplement_4):iv6–17. doi.org/10.1093/rheumatology/keaa250.
5. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J Gastroenterol*. 2019 May 14;25(18):2162-2176. doi: 10.3748/wjg.v25.i18.2162.
6. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Aug;38(3):441-76. doi: 10.1016/j.rdc.2012.09.003 .
7. 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 (Baltimore)*. 1974 Sep;53(5):343-64. doi: 10.1097/00005792-197409000-00002.

8. Moll JM, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1973 Jul 1 ;32(4):354–63. doi: 10.1136/ard.32.4.354
9. Lipton, Sarah & Deodhar, Atul. (2012). The new ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis: Promises and pitfalls. *International Journal of Clinical Rheumatology*. 7. 675-682. doi: 10.2217/ijr.12.61.
10. Hay CA, Packham J, Ryan S, Mallen CD, Chatzixenitidis A, Prior JA. Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2022 Jul;41(7):1939-1950. doi: 10.1007/s10067-022-06100-7.
11. Skare TL, Leite N, Bortoluzzo AB, et al. Effect of age at disease onset in the clinical profile of spondyloarthritis: a study of 1424 Brazilian patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2012 May-Jun;30(3):351-357. PMID: 22510473.
12. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y, Van den Bosch F, Olivieri I, Roussou E, Scarpato S, Sørensen IJ, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):25-31. doi: 10.1136/ard.2010.133645.
13. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, Sieper J. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum*. 1998 Jan;41(1):58-67. doi: 10.1002/1529-0131(199801)41:1<58::AID-ART8>3.0.CO;2-G.
14. 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 Rheum.* 2012 May;64(5):1407-11. doi: 10.1002/art.33503.
15. Bhatia K, Prasad ML, Barnish G, Koki G. Antigen and haplotype frequencies at three human leucocyte antigen loci (HLA-A, -B, -C) in the Pawaia of Papua New Guinea. *Am J Phys Anthropol.* 1988 Mar;75(3):329-40. doi: 10.1002/ajpa.1330750304.
16. Yamaguchi A, Tsuchiya N, Mitsui H, Shiota M, Ogawa A, Tokunaga K, Yoshinoya S, Juji T, Ito K. Association of HLA-B39 with HLA-B27-negative ankylosing spondylitis and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis in Japanese patients. Evidence for a role of the peptide-anchoring B pocket. *Arthritis Rheum.* 1995 Nov;38(11):1672-7. doi: 10.1002/art.1780381120.
17. Hukuda S, Minami M, Saito T, Mitsui H, Matsui N, Komatsubara Y, Makino H, Shibata T, Shingu M, Sakou T, Shichikawa K. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol.* 2001 Mar;28(3):554-9. PMID: 11296958.
18. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Sep;68(9):1320-31. doi: 10.1002/acr.22831.
19. Muñoz-Fernández S, de Miguel E, Cobo-Ibáñez T, Carmona L, Steiner M, Descalzo MA, Ferreira A, Balsa A, Martín-Mola E; ESPIDEP Study Group. Early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDEP. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Jul-Aug;28(4):498-503. Epub 2010 Aug 30. PMID: 20659413.
20. Bowness P. HLA-B27. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:29-48. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112110. PMID: 25861975.

21. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):650-7. doi: 10.1093/rheumatology/ket387.
22. Geirsson AJ, Eyjolfsdottir H, Bjornsdottir G, Kristjansson K, Gudbjornsson B. Prevalence and clinical characteristics of ankylosing spondylitis in Iceland - a nationwide study. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 May-Jun;28(3):333-40. Epub 2010 Jun 23. PMID: 20406616.
23. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum*. 2005 Dec 15;53(6):850-5. doi: 10.1002/art.21577.
24. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum*. 1992 Dec;35(12):1476-82. doi: 10.1002/art.1780351211.
25. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul;67(7):955-9. doi: 10.1136/ard.2007.075754.
26. Oh BL, Lee JS, Lee EY, Lee HY, Yu HG. Recurrent anterior uveitis and subsequent incidence of ankylosing spondylitis: a nationwide cohort study from 2002 to 2013. *Arthritis Res Ther*. 2018 Feb 7;20(1):22. doi: 10.1186/s13075-018-1522-2.
27. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med*. 2011 Dec;22(6):554-60. doi: 10.1016/j.ejim.2011.06.006.

28. Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, Pikhart H. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scand J Rheumatol*. 2010 Aug;39(4):310-7. doi: 10.3109/03009740903544212.
29. Soriano ER, Rosa J, Velozo E, Schpilberg M, Imamura PM, Diaz J, Catoggio LJ. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Buenos Aires, Argentina: a 6-year health management organization-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Apr;50(4):729-34. doi: 10.1093/rheumatology/keq369.
30. Söderlin MK, Börjesson O, Kautiainen H, i sur. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2002 Oct;61(10):911-5. doi: 10.1136/ard.61.10.911.
31. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scand J Rheumatol*. 2007 Jan-Feb;36(1):14-21. doi: 10.1080/03009740600904243.
32. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, i sur. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol*. 2009 Feb;36(2):361-7. doi: 10.3899/jrheum.080691.
33. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, i sur. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):251-265.e19. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.027.
34. Cheeti A, Chakraborty RK, Ramphul K. Reactive Arthritis. [Updated 2023 Jan 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499831/>

35. Haglund E, Bremander AB, Petersson IF, Strömbeck B, Bergman S, Jacobsson LT, Turkiewicz A, Geborek P, Englund M. Prevalence of spondyloarthritis and its subtypes in southern Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):943-8. doi: 10.1136/ard.2010.141598
36. Brandt J, Bollow M, Häberle J, Rudwaleit M, Eggens U, Distler A, Sieper J, Braun J. Studying patients with inflammatory back pain and arthritis of the lower limbs clinically and by magnetic resonance imaging: many, but not all patients with sacroiliitis have spondyloarthropathy. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Sep;38(9):831-6. doi: 10.1093/rheumatology/38.9.831.
37. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, Costallat LT, Samara AM, Bértolo MB. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *J Rheumatol*. 2010 Jun;37(6):1195-9. doi: 10.3899/jrheum.090625.
38. de Winter JJ, Paramarta JE, de Jong HM, et al. Peripheral disease contributes significantly to the level of disease activity in axial spondyloarthritis. *RMD Open* 2019;5:e000802. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000802
39. del Río-Martínez P, Navarro-Compán V, Díaz-Miguel C, Almodóvar R, Mulero J, De Miguel E; Esperanza Group. Similarities and differences between patients fulfilling axial and peripheral ASAS criteria for spondyloarthritis: Results from the Esperanza Cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4):400-3. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.09.001.
40. Protopopov M, Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Jun;14(6):525-533. doi: 10.1080/1744666X.2018.1477591.

41. Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jun;68(6):1415-21. doi: 10.1002/art.39542.
42. Cragnolini JJ, de Castro JA. Identification of endogenously presented peptides from *Chlamydia trachomatis* with high homology to human proteins and to a natural self-ligand of HLA-B27. *Mol Cell Proteomics.* 2008 Jan;7(1):170-80. doi: 10.1074/mcp.M700386-MCP200. Epub 2007 Oct 13. PMID: 17934211.
43. Appel H, Kuon W, Kuhne M, Wu P, Kuhlmann S, Kollnberger S, Thiel A, Bowness P, Sieper J. Use of HLA-B27 tetramers to identify low-frequency antigen-specific T cells in *Chlamydia*-triggered reactive arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(6):R521-34. doi: 10.1186/ar1221.
44. Ewing C, Ebringer R, Tribbick G, Geysen HM. Antibody activity in ankylosing spondylitis sera to two sites on HLA B27.1 at the MHC groove region (within sequence 65-85), and to a *Klebsiella pneumoniae* nitrogenase reductase peptide (within sequence 181-199). *J Exp Med.* 1990 May 1;171(5):1635-47. doi: 10.1084/jem.171.5.1635.
45. Fiorillo MT, Greco G, Maragno M, Potolicchio I, Monizio A, Dupuis ML, Sorrentino R. The naturally occurring polymorphism Asp116-->His116, differentiating the ankylosing spondylitis-associated HLA-B*2705 from the non-associated HLA-B*2709 subtype, influences peptide-specific CD8 T cell recognition. *Eur J Immunol.* 1998 Aug;28(8):2508-16. doi: 10.1002/(SICI)1521-4141(199808)28:08<2508::AID-IMMU2508>3.0.CO;2-1
46. Jah N, Jobart-Malfait A, Ermoza K, Noteuil A, Chiocchia G, Breban M, André C. HLA-B27 Subtypes Predisposing to Ankylosing Spondylitis Accumulate in an Endoplasmic Reticulum-Derived Compartment Apart From the Peptide-Loading

Complex. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Sep;72(9):1534-1546. doi: 10.1002/art.41281.

47. Kocatürk B, Balık Z, Pişiren G, Kalyoncu U, Özmen F, Özen S. Spondyloarthritides: Theories and beyond. *Front Pediatr.* 2022 Dec 23;10:1074239. doi: 10.3389/fped.2022.1074239.
48. Colbert RA, DeLay ML, Layh-Schmitt G, Sowders DP. HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol.* 2009;649:217-34. doi: 10.1007/978-1-4419-0298-6_16.
49. Tran TM, Gill T, Bennett J, Hong S, Holt V, Lindstedt AJ, Bakshi S, Sikora K, Taurog JD, Breban M, Navid F, Colbert RA. Paradoxical Effects of Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1 Deficiency on HLA-B27 and Its Role as an Epistatic Modifier in Experimental Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2023 Feb;75(2):220-231. doi: 10.1002/art.42327.
50. López de Castro JA. How ERAP1 and ERAP2 Shape the Peptidomes of Disease-Associated MHC-I Proteins. *Front Immunol.* 2018 Oct 30;9:2463. doi: 10.3389/fimmu.2018.02463.
51. Collins EJ, Garboczi DN, Wiley DC. Three-dimensional structure of a peptide extending from one end of a class I MHC binding site. *Nature.* 1994 Oct 13;371(6498):626-9. doi: 10.1038/371626a0.
52. The Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC)., the Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2)., Evans, D. i sur. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet.* 2011 Jul 10;43(8):761-7. doi: 10.1038/ng.873.

53. Lorente E, Redondo-Antón J, Martín-Esteban A, Guasp P, Barnea E, Lauzurica P, Admon A, López de Castro JA. Substantial Influence of ERAP2 on the HLA-B*40:02 Peptidome: Implications for HLA-B*27-Negative Ankylosing Spondylitis. *Mol Cell Proteomics*. 2019 Nov;18(11):2298-2309. doi: 10.1074/mcp.RA119.001710.
54. Robinson PC, Costello M, Leo P, i sur. ERAP2 is associated with ankylosing spondylitis in HLA-B27-positive and HLA-B27-negative patients *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015;74:1627-1629. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207416
55. Cauli A, i sur. The arthritis-associated HLA-B*27:05 allele forms more cell surface B27 dimer and free heavy chain ligands for KIR3DL2 than HLA-B*27:09. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Nov;52(11):1952-62. doi: 10.1093/rheumatology/ket219.
56. Bowness P, Ridley A, Shaw J, Chan AT, Wong-Baeza I, Fleming M, Cummings F, McMichael A, Kollnberger S. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol*. 2011 Feb 15;186(4):2672-80. doi: 10.4049/jimmunol.1002653.
57. Asquith MJ, Stauffer P, Davin S, Mitchell C, Lin P, Rosenbaum JT. Perturbed Mucosal Immunity and Dysbiosis Accompany Clinical Disease in a Rat Model of Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Sep;68(9):2151-62. doi: 10.1002/art.39681.
58. Armaka M, Apostolaki M, Jacques P, Kontoyiannis DL, Elewaut D, Kollias G. Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases. *J Exp Med*. 2008 Feb 18;205(2):331-7. doi: 10.1084/jem.20070906.

59. Danoy P, Pryce K, Hadler J, Bradbury LA, Farrar C, Pointon J, *et al.* Association of Variants at 1q32 and STAT3 with Ankylosing Spondylitis Suggests Genetic Overlap with Crohn's Disease. *PLoS Genet.* 2010 Dec 2;6(12):e1001195. doi: 10.1371/journal.pgen.1001195. Erratum in: *PLoS Genet.* 2011 Feb;7(2). doi: 10.1371/annotation/0ee7d13b-c55e-4be6-ab3e-8e8df5bb2c97. Erratum in: *PLoS Genet.* 2011 Feb;7(2). doi: 10.1371/annotation/9a856455-cdc3-436c-b6c4-7b881da4eebe.
60. Atzeni F, Carriero A, Boccassini L, D'Angelo S. Anti-IL-17 Agents in the Treatment of Axial Spondyloarthritis. *Immunotargets Ther.* 2021 May 3;10:141-153. doi: 10.2147/ITT.S259126. PMID: 33977094; PMCID: PMC8104974.
61. El-Zayadi AA, Jones EA, Churchman SM, Baboolal TG, Cuthbert RJ, El-Jawhari JJ, Badawy AM, Alase AA, El-Sherbiny YM, McGonagle D. Interleukin-22 drives the proliferation, migration and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells: a novel cytokine that could contribute to new bone formation in spondyloarthropathies. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Mar 1;56(3):488-493. doi: 10.1093/rheumatology/kew384.
62. Mauro D, Simone D, Bucci L, Ciccia F. Novel immune cell phenotypes in spondyloarthritis pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2021 Apr;43(2):265-277. doi: 10.1007/s00281-021-00837-0.
63. Regan-Komito, D., Swann, J.W., Demetriou, P. *et al.* GM-CSF drives dysregulated hematopoietic stem cell activity and pathogenic extramedullary myelopoiesis in experimental spondyloarthritis. *Nat Commun* 11, 155 (2020). doi:10.1038/s41467-019-13853-4
64. 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 Oct;52(10):1873-8. doi: 10.1093/rheumatology/ket239.

65. Peluso R, Di Minno MN, Iervolino S, Manguso F, Tramontano G, Ambrosino P, Esposito C, Scalera A, Castiglione F, Scarpa R. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:631408. doi: 10.1155/2013/631408.
66. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell*. 1990 Nov 30;63(5):1099-112. doi: 10.1016/0092-8674(90)90512-d.
67. Laukens D, Peeters H, Marichal D I sur. CARD15 gene polymorphisms in patients with spondyloarthropathies identify a specific phenotype previously related to Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jun;64(6):930-5. doi: 10.1136/ard.2004.028837.
68. Miceli-Richard C, Zouali H, Lesage S, Thomas G, Hugot JP, Said-Nahal R, Breban M. CARD15/NOD2 analyses in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2002 May;46(5):1405-6. doi: 10.1002/art.10196.
69. Harper BE, Reveille JD. Spondyloarthritis: clinical suspicion, diagnosis, and sports. *Curr Sports Med Rep*. 2009 Jan-Feb;8(1):29-34. doi: 10.1249/JSR.0b013e3181967ac6.
70. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002 Dec;61 Suppl 3(Suppl 3):iii8-18. doi: 10.1136/ard.61.suppl_3.iii8.

71. López-Medina C, Schiotis RE, Font-Ugalde P, Castro-Villegas MC, Calvo-Gutiérrez J, Ortega-Castro R, Jiménez-Gasco R, Escudero-Contreras A, Collantes-Estévez E; REGISPONSER Working Group. Assessment of Fatigue in Spondyloarthritis and Its Association with Disease Activity. *J Rheumatol*. 2016 Apr;43(4):751-7. doi: 10.3899/jrheum.150832.
72. Tiwari V, Brent LH. Psoriatic Arthritis. [Updated 2023 Jan 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547710/>
73. Lubrano E, Parsons WJ, Marchesoni A, Olivieri I, D'Angelo S, Cauli A, Caso F, Costa L, Scarpa R, Brunese L. The Definition and Measurement of Axial Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2015 Nov;93:40-2. doi: 10.3899/jrheum.150634.
74. Salvarani C, Fries W. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009 May 28;15(20):2449-55. doi: 10.3748/wjg.15.2449.
75. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006 Aug 14;12(30):4819-31. doi: 10.3748/wjg.v12.i30.4819.
76. Järnerot G, Azad Khan AK, Truelove SC. The thyroid in ulcerative colitis and Crohn's disease. II. Thyroid enlargement and hyperthyroidism in ulcerative colitis. *Acta Med Scand*. 1975 Jan-Feb;197(1-2):83-7. doi: 10.1111/j.0954-6820.1975.tb04882.x.
77. Akgul O, Ozgocmen S. Classification criteria for spondyloarthropathies. *World J Orthop*. 2011 Dec 18;2(12):107-15. doi: 10.5312/wjo.v2.i12.07.

78. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des spondylarthropathies [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990 Feb;57(2):85-9. French. PMID: 2181618.
79. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991 Oct;34(10):1218-27. doi: 10.1002/art.1780341003.
80. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401.
81. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2665-73. doi: 10.1002/art.21972.
82. Sudół-Szopińska I, Matuszewska G, Kwiatkowska B, Pracoń G. Diagnostic imaging of psoriatic arthritis. Part I: etiopathogenesis, classifications and radiographic features. *J Ultrason.* 2016 Mar;16(64):65-77. doi: 10.15557/JoU.2016.0007.
83. Bron JL, de Vries MK, Snieders MN, van der Horst-Bruinsma IE, van Royen BJ. Discovertebral (Andersson) lesions of the spine in ankylosing spondylitis revisited. *Clin Rheumatol.* 2009 Aug;28(8):883-92. doi: 10.1007/s10067-009-1151-x.
84. Peluso R, Di Minno MN, Bruner V, Soscia E, Castiglione F, Manguso F, Iervolino S, Scarpa R. Discovertebral erosions in patients with enteropathic

spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 2012 Dec;39(12):2332-40. doi: 10.3899/jrheum.120415.

85. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Marques-Neto JF, Samara AM. Undifferentiated spondyloarthropathies: a 2-year follow-up study. *Clin Rheumatol.* 2001;20(3):201-6. doi: 10.1007/s100670170066.
86. Gemcioglu E, Erten S. Clinical and laboratory features of patients with undifferentiated spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Rev Med Chil.* 2021 Oct;149(10):1423-1429. doi: 10.4067/s0034-98872021001001423.
87. McCrum C. Appraisal of Clinical Practice Guideline: NICE Guidance on Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management [NG65]. *J Physiother.* 2019 Oct;65(4):242. doi: 10.1016/j.jphys.2019.07.001.
88. Akhondi H, Varacallo M. Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. [Updated 2023 Aug 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532288/>
89. Sen R, Goyal A, Hurley JA. Seronegative Spondyloarthropathy. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459356/>
90. Alunno A, Carubbi F, Stones S, Gerli R, Giacomelli R, Baraliakos X. The Impact of Fibromyalgia in Spondyloarthritis: From Classification Criteria to Outcome Measures. *Front Med (Lausanne).* 2018 Oct 24;5:290. doi: 10.3389/fmed.2018.00290.
91. Molina Collada J, Trives L, Castrejón I. The Importance of Outcome Measures in the Management of Inflammatory Rheumatic Diseases. *Open Access Rheumatol.* 2021 Jul 12;13:191-200. doi: 10.2147/OARRR.S276980.

92. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec;21(12):2286-91. PMID: 7699630.
93. Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, van de Tempel H, van der Heijde D. Measuring disease activity in ankylosing spondylitis: patient and physician have different perspectives. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Jun;44(6):789-95. doi: 10.1093/rheumatology/keh595.
94. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, van der Linden S, van der Heijde D; Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jan;68(1):18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870.
95. Fernández-Espartero C, de Miguel E, Loza E, Tomero E, Gobbo M, Descalzo MA, Collantes-Estévez E, Mulero J, Muñoz-Fernández S, Zarco P, Carmona L; ESPERANZA Study Group. Validity of the ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS) in patients with early spondyloarthritis from the Esperanza programme. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jul;73(7):1350-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202976.
96. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, Akkoc N, Bautista-Molano W, Burgos-Vargas R, Wei JC, Chiowchanwisawakit P, Dougados M, Duruoz MT, Elzorkany BK, Gaydukova I, Gensler LS, Gilio M, Grazio S, Gu J, Inman RD, Kim TJ, Navarro-Compan V, Marzo-Ortega H, Ozgocmen S, Pimentel Dos Santos F, Schirmer M, Stebbings S, Van den Bosch FE, van Tubergen A, Braun J.

Measurement properties of the ASAS Health Index: results of a global study in patients with axial and peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Sep;77(9):1311-1317. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212076.

97. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Aug;69(8):1441-7. doi: 10.1136/ard.2009.122259.
98. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, i sur. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Feb;70(2):272-7. doi: 10.1136/ard.2010.129379.
99. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, i sur. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003 Jan;62(1):20-6. doi: 10.1136/ard.62.1.20.
100. Alkan H, Yildiz N, Ardiç F. The Correlations Between Disease Specific Quality of Life, Short Form-36 and Clinical Variables in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Arch Rheumatol.* 2020 Feb 7;35(4):468-476. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2020.7750.
101. Calin A, Garrett S, Whitelock H, i sur. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec;21(12):2281-5. PMID: 7699629.
102. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, i sur. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol.* 1994 Sep;21(9):1694-8. PMID: 7799351.

103. Png K, Kwan YH, Leung YY, i sur. Measurement properties of patient reported outcome measures for spondyloarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Oct;48(2):274-282. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.02.016.
104. Smolen JS, Schöls M, Braun J, i sur. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):3-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734.
105. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, i sur. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296.
106. Gerriets V, Goyal A, Khaddour K. Tumor Necrosis Factor Inhibitors. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 29494032.
107. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, i sur. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):700-712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
108. Cozzi G, Scagnellato L, Lorenzin M, i sur. Spondyloarthritis with inflammatory bowel disease: the latest on biologic and targeted therapies. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Aug;19(8):503-518. doi: 10.1038/s41584-023-00984-8.
109. Peluso R, Manguso F, Vitiello M, Iervolino S, Di Minno MN. Management of arthropathy in inflammatory bowel diseases. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015 Mar;6(2):65-77. doi: 10.1177/2040622314563929.
110. Peluso R, Attenuo M, Iervolino S, Bruner V, Caso F, Costa L, Raimondo M, Lofrano M, Manguso F, Scarpa R. Il methotrexate nella terapia dell'artrite

- periferica in corso di rettocolite ulcerosa [Methotrexate in the treatment of peripheral arthritis in ulcerative colitis]. *Reumatismo*. 2009 Jan-Mar;61(1):15-20. Italian. doi: 10.4081/reumatismo.2009.15.
111. Karimi O, Peña AS. Probiotics in arthralgia and spondyloarthropathies in patients with inflammatory bowel disease. Prospective randomized trials are necessary. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005 Aug;97(8):570-4. doi: 10.4321/s1130-01082005000800005.
 112. Gandhi S, Narula N, Marshall JK, Farkouh M. Are patients with inflammatory bowel disease at increased risk of coronary artery disease? *Am J Med*. 2012 Oct;125(10):956-62. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.03.015.
 113. McDowell C, Farooq U, Haseeb M. Inflammatory Bowel Disease. 2023 Aug 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 29262182.
 114. Malik TF, Aurelio DM. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. 2023 Mar 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 33760556.
 115. Orchard TR, Thiyagaraja S, Welsh KI, i sur. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000 Feb;118(2):274-8. doi: 10.1016/s0016-5085(00)70209-5.
 116. Ferguson LR, Han DY, Fraser AG, i sur. Genetic factors in chronic inflammation: single nucleotide polymorphisms in the STAT-JAK pathway, susceptibility to DNA damage and Crohn's disease in a New Zealand population. *Mutat Res*. 2010 Aug 7;690(1-2):108-15. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2010.01.017.

117. Ciccia F, Bombardieri M, Principato A, i sur. Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009 Apr;60(4):955-65. doi: 10.1002/art.24389.
118. Asquith M, Elewaut D, Lin P, Rosenbaum JT. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014 Oct;28(5):687-702. doi: 10.1016/j.berh.2014.10.018.
119. Kontoyiannis D, Pasparakis M, Pizarro TT, i sur. Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies. *Immunity.* 1999 Mar;10(3):387-98. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80038-2.
120. Fantini MC, Pallone F, Monteleone G. Common immunologic mechanisms in inflammatory bowel disease and spondylarthropathies. *World J Gastroenterol.* 2009 May 28;15(20):2472-8. doi: 10.3748/wjg.15.2472.
121. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, i sur. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med.* 1994 Dec 1;180(6):2359-64. doi: 10.1084/jem.180.6.2359.
122. Salmi M, Jalkanen S. Human leukocyte subpopulations from inflamed gut bind to joint vasculature using distinct sets of adhesion molecules. *J Immunol.* 2001 Apr 1;166(7):4650-7. doi: 10.4049/jimmunol.166.7.4650.

6. Životopis

Rođen sam 27.6.1998. u Dubrovniku. Osnovnu školu sam završio u OŠ Mokošici i za vrijeme pohađanja sam sudjelovao na državnim natjecanjima iz tehničke kulture (2. mjesto) i informatike. Srednju školu sam pohađao Gimnaziju Dubrovnik, prirodoslovno-matematički smjer. Prošao sam s ukupnim prosjekom odličan i sudjelovao na državnom natjecanju iz biologije (3. mjesto). Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu sam upisao 2017. godine. Redovno sam završavao godine s ukupnim prosjekom vrlo dobar. Od druge godine sam bio član Studentske sekcije za promociju pravilne prehrane i zdravlja.