

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka

RANA DIJAGNOZA SPONDILOARTRITISA THE EARLY DIAGNOSIS OF SPONDYLOARTHRITIS

Srđan Novak

Sažetak

Najčešći rani simptomi spondiloartritisa su upalna križobolja i asimetrični periferni artritis. Prosječno zakašnjenje u postavljanju dijagnoze ankilozantnog spondilitisa koji je najčešći oblik spondiloartritisa u odnosu na prve simptome je danas oko 5 godina. Obzirom na dostupnost učinkovite terapije rana dijagnoza spondi-

loartritisa danas je imperativ. Klinički simptomi upalne križobolje, aktivna upala na MR i pozitivan HLA-B27 su najvažniji čimbenici u postavljanju rane dijagnoze spondiloartritisa, naročito u kombinaciji. Upravo kombinacija kliničkih i laboratorijskih obilježja bolesti je neophodna za postavljanje rane dijagnoze.

Ključne riječi

ankilozantni spondilitis, rana dijagnoza, spondiloarthritis, upalna križobolja

Summary

The most frequent early symptoms of spondyloarthritides are inflammatory back pain and asymmetric peripheral arthritis. Currently the mean delay between the onset of first symptoms and diagnosing ankylosing spondylitis which is the frequent type of spondyloarthritis is over 5 years. The availability of effective therapies makes an ear-

ly diagnosis mandatory. The clinical symptoms of inflammatory back pain, active inflammation on MR, and positivity for HLA-B27 are the most important parameters for an early diagnosis of spondyloarthritis, especially in combination. Moreover, the combination of clinical and laboratory parameters is necessary for the early diagnosis.

Keywords

ankylosing spondylitis, early diagnosis, inflammatory back pain, spondyloarthritis

Spondiloarthritis (SpA) su grupa artritisa sa zajedničkim kliničkim i patogenetskim obilježjima i genetskom predispozicijom. Termin spondiloartropatija smatra se zastarjelim te se upravo zbog naglaska na upalnoj komponenti ovih bolesti danas preferira termin spondiloarthritis (1). Spondiloarthritis obuhvaćaju ankilozantni spondilitis (AS), psorijatični spondiloarthritis, spondiloarthritis povezan sa upalnim bolestima crijeva kao i nediiferencirani spondiloarthritis. Radi se o heterogenoj skupini bolesti, a odnedavno, obzirom na dominirajuće simptome, SpA se dijele na aksijalni (dominatno zahvaćanje kralježnice) i periferni SpA (dominatno zahvaćanje perifernih zglobova) (2). Glavna klinička manifestacija spondiloartritisa je upalna križobolja, a česte su i upale u drugim područjima aksijalnog skeleta te periferni artritis. Entezitis često nije klinički dominantan ali ima snažan patogenetski značaj dok je upala prednjeg oka najčešće izvanskeletno obilježje SpA. Više od 90% bolesnika sa AS su nositelji MHC klasee I molekule HLA-B27 (3). AS je najčešći, a vjerojatno i najteži, oblik spondiloar-

titisa iako i bolesnici s psorijatičnim spondiloarthritisom mogu imati vrlo težak klinički tijek bolesti (1). Postoji velika potreba za ranom dijagnozom AS obzirom da se zna da u prosjeku prođe 5-10 godina od prvih simptoma do dijagnoze (4).

Rana dijagnoza SpA je važna iz više razloga. Jedan od razloga je to da danas imamo učinkovite anti-TNF lijekove koji su efikasni u suzbijanju simptoma pa i u progresiji bolesti u aktivnim spondiloarthritisima (5,6). Međutim i upotreba NSAR mora biti etablirana ali i optimizirana već u ranoj fazi bolesti a ne smijemo zanemariti i to da će rana dijagnoza pomoći da izbjegnemo nepotrebne dijagnostičke i terapijske procedure.

Iako je rana dijagnoza SpA imperativ, još uvijek nema klasifikacijskih ili dijagnostičkih kriterija za rani oblik bolesti. Također nema formalnog suglasja o definiciji što je to "rana" dijagnoza spondiloartritisa. Nizomeski autori u svojim kohortnim istraživanjima koriste 2-godišnje (7), a njemački 5-godišnje (6) zakašnjenje u odnosu na prve simptome.

Tri glavna obilježja ove bolesti koja su važna za ranu dijagnozu su upalna križobolja, HLA-B27 genotip i nalaz sakroileitisa na klasičnim radiogramima odnosno MR (8).

Važno kliničko pitanje kod sumnje na mogući SpA je to je li križobolja koja se javlja upalna križobolja. Calinovi kriteriji za upalnu križobolju stari su 30 godina (9) i danas su revidirani (10), a najnovije kriterije za dijagnozu upalne križobolje dao je ASAS (od engl. Assessment of SpondyloArthritis international Society) 2009. (11). Usporedba tih kriterija data je u tablici 1. Bez obzira na stare i nove definicije upalne križobolje glavna obilježja ostaju ista a to su 1) dob nastupa prije 40. ili 45. godine života, 2) jutarnja zaočinost kao glavni simptom povezan sa upalom, 3) kronični tijek koji implicira dužinu trajanja dužu od 3 mjeseca i 4) poboljšanje generirano vježbom a ne mirovanjem. Senzitivnost upalne križobolje za dijagnozu aksijalnog SpA je oko 70 %, a njena vrijednost u dijagnozi SpA se povećava u prisustvu drugih manje ili više senzitivnih i specifičnih obilježja SpA kao što su odgovor na vježbu i fizikalnu terapiju i/ili odgovor na liječenje s NSAR (12). To je i glavni razlog zbog kojeg je upalna križobolja recentno izbačena kao ishodišni kriterij za klasifikaciju aksijalnog SpA i zamjenjena kroničnom križoboljom. Iako manje specifična nego upalna križobolja, ona povećava senzitivnost za dijagnozu aksijalnog SpA (2).

Kao i kod svake druge reumatske bolesti, čimbenici rane dijagnoze uključuju anamnezu, kliničke simptome, klinički pregled, laboratorijske testove i slikovne metode.

Glavni klinički simptom spondiloartritisa uz već spomenutu upalnu križobolju su bol i upala enteza i perifernih zglobova. Od simptoma drugih organa najčešće se spominju upale prednjeg oka ali obzirom da je ona rijetko prisutna kod postavljanja dijagnoze treba obratiti pažnju je li ona postoji u anamnezi. Obiteljska anamneza SpA ili drugih sa SpA povezanih bolesti kao što su psorijaza, upalne bolesti crijeva ili upale prednjeg oka također je od pomoći kod postavljanja dijagnoze.

U ranoj bolesti klinički pregled ima ograničenu vrijednost u otkrivanju uzroka upalne križobolje obzirom da se sakroileitis i spondiloarthritis ne mogu dijagnosticirati samo kliničkim pregledom. Ako postoji zahvaćanje aksijalnog skeleta, najraniji klinički znaci su reducirana

lateralna spinalna fleksija, smanjena ekspanzija grudnog koša i ograničenja vratne rotacije. Ako je prisutno oticanje zglobova i enteza, klinički pregled može biti od koristi, u protivnom potrebne su slikovne metode.

Dva glavna laboratorijska parametra koja su relevantna za ranu dijagnozu su HLA-B27 genotip i razina CRP-a. Uloga SE je manje jasna. HLA-B27 je navažniji faktor, osobito u postavljanju dijagnoze rane bolesti. Korelacija aktivnosti bolesti sa laboratorijskim parametrima upale je ograničena, i samo polovica bolesnika sa AS ima povišene vrijednosti CRP-a. Recentni radovi pokazuju da hsCRP (CRP visoke senzitivnosti) korelira znatno bolje nego rutinski sa parametrima kliničke aktivnosti bolesti, poglavito AS (13).

Radiološke metode su već desetljećima važne u dijagnozi SpA, pogotovo AS. Glavni razlog te važnosti je to što je nalaz sakroileitisa na konvencionalnim radiogramima vrlo specifičan i senzitivniji za postavljanje dijagnoze, te više od 95 % bolesnika s AS ima strukturalne promjene SI zglobova koje se mogu ustvrditi na taj način. New York kriteriji za postavljanje dijagnoze AS iz 1984., također zahtijevaju prisustvo sakroileitisa na radiogramima. Iako jedan dio bolesnika, do 30 %, sa ranom bolešću ima već radiološke promjene kod prve prezentacije (8), upotreba magnetske rezonance (MR) je već niz godina vrlo važna u otkrivanju ranog sakroileitisa i može predskazati razvoj radioloških promjena tipičnih za sakroileitis najmanje 3 godine prije nego što se one mogu uočiti konvencionalnim radiogramima (14,15,16). Zbog toga je MR važno dijagnostičko oruđe u detekciji bolesnika sa ranom bolešću kao i nediferenciranim SpA. Primjena MR također daje važne informacije o ranom zahvaćanju kralježnice, obzirom da se karakteristične radiološke promjene na klasičnim radiogramima mogu uočiti i nakon 10 godina trajanja bolesti (15). U detekciji ranih promjena preporučuje se jačina 2T uz supresiju masti ili 1T uz upotrebu kontrasta. Poznato je da bolesnici sa simptomatskim aksijalnim SpA ne moraju imati prisustvo akutnih upalnih promjena (perientezalni osteitis) na MR, a razlog tome može biti slaba rezolucija MR koja je nedovoljna da ukaže na upalu kosti ili mekih tkiva. Zadnjih godina spominju se i opisuju tzv. masne lezije na uglovima kralježaka koje se dobro vide na T1 snimkama sa visokim signalom, te se

Tablica 1. Kriteriji za dijagnozu upalne križobolje
Table 1. Criteria for diagnosis of inflammatory low back pain

Calin, 1977. (9)	Rudwaleit, 2006. (10)	ASAS, 2009. (11)
<40 godina života trajanje >3 mjeseca postupno, podmuklo jutarnja zaočinost poboljšanje vježbom 4/5 simptoma	JZ >30 min poboljšanje vježbom, ne mirovanjem bol budi u 2. polovici noći bol u SI zglobovima 2/4 simptoma	<40 godine života postupno, podmuklo poboljšanje vježbom mirovanje ne ublažava noćni bolovi (pomaže dizanje iz kreveta) 4/5 simptoma

Tablica 2. Senzitivnost i specifičnost za pojedinačne parametre koji se upotrebljavaju u ranoj dijagnozi dominantno aksijalnog SpA u bolesnika s križoboljom dužom od 3 mjeseca (prema 18,19,20)
 Table 2. Sensitivity and specificity for certain parameters used in early diagnosis of dominantly axial SpA in patients with low back pain lasting more than 3 months (according to 18,19,20)

Parametar	Senzitivnost	Specifičnost	SV+
Upalna križbolja	75%	76%	3,1
Entezitis (bol u peti)	37%	89%	3,4
Periferni artritis	40%	90%	4,0
Daktilitis	18%	96%	4,5
Prednji uveitis	22%	97%	7,3
SpA u obiteljskoj anamnezi	32%	95%	6,4
Psorijaza	10%	97%	3,3
Upalna bolest crijeva	4%	99%	4,0
Dobar terapijski odgovor na NSAR	77%	85%	5,1
Povišeni reaktanti akutne faze	50%	80%	2,5
HLA-B27	90%	90%	9,0
MRI (STIR)	90%	90%	9,0

stopa vjerojatnosti = senzitivnost/(100-specifičnost)

smatraju ranim znakom zahvaćanja aksijalnog skeleta, naročito u onih bolesnika koji nemaju znakova akutne upale na MR sa supresijom masti ili konvencionalnim radiogramim (17). MR je također važan u detekciji entezitisa i sinovitisa ne samo u aksijalnom skeletu već i kod perifernih zglobova i enteza (15), a opseg promjena na MR jedan je od glavnih predskazatelja odgovora na anti-TNF lijekove u ovih bolesnika (16).

Da bi se smanjio period između pojave prvih simptoma i dijagnoze spondiloartritisa danas ne samo da se razvijaju novi dijagnostički kriteriji već se ekstenzivno radi na razvijanju *skrining* metoda koje pomažu obiteljskim liječnicima da iz skupine bolesnika sa kroničnom križoboljom indentificiraju bolesnike sa SpA. Preporučuju da bolesnike sa kroničnom križoboljom koja traje duže od 3 mjeseca treba skriningirati na upalnu križobolju te prisustvo HLA-B27 i po mogućnosti prisustvo sakroileitisa radiološkim metodama. Ako je jedno od toga pozitivno, takav bolesnik treba biti upućen reumatologu (4,7,18,19).

U evaluaciji incijalnih simptoma karakterističnih za SpA (upalna križbolja ili periferni artritis zglobova ekstremiteta) treba biti pažljiv. Ranije navedene karakteristike upalne križbolje pomoći će u razlikovanju od mehaničke križbolje, dok periferni artritis može imati različite uzroke pa kod takve prezentacije treba isključiti urički artritis, reumatoidni artritis ili neke druge uzroke artritisa. To nam govori da takve izolirane karakteristične prezentacije bolesti same za sebe imaju vrlo nisku specifičnost za postavljanje dijagnoze. U slučaju da postoji konkomitantna bolest, kao npr. psorijaza ili upalna bolest crijeva, ta specifičnost značajno raste.

Osim psorijaze i upalne bolesti crijeva dodatne karakteristike SpA koje treba tražiti u bolesnika sa navednim simptomima su uveitis, daktilitis, bol u peti, pozitivna obiteljska anamneza, naizmjenični bolovi u stražnjici, dobar odgovor na NSAR lijekove i povišen CRP. Kako je već ranije spomenuto, pozitivan HLA-B27 i ili pozitivan MR nalaz povećavaju specifičnost i senzitivnost. Istraživanja Rudwelta, Sibera i suradnika rezultirala su radovima koji ukazuju na specifičnost i senzitivnost pojedinih parametara koji nam pomažu u dijagnozi aksijalnog SpA (18,19,20). Tablica 2 prikazuje senzitivnost i specifičnost pojedinih parametara koji se koriste u dijagnozi dominantno aksijalnog spondiloartritisa u bolesnika sa kroničnom križoboljom koja traje duže od tri mjeseca na temelju navedenih istraživanja u bolesnika sa etabliranim AS. Stopa vjerojatnosti (*likelihood ratio*) je izračunata iz postotaka za senzitivnost i specifičnost na način $LR = \text{senzitivnost} / (100 - \text{specifičnost})$. Kombinacija različitih parametara čini dijagnozu vjerojatnom u 80-95 slučajeva. Tako npr. kombinacija upalne križbolje, pozitivne obiteljske anamneze, entezitis pete i dobar odgovor na NSAR nosi približno istu vjerojatnost da se radi o aksijalnom SpA (oko 95%) kao i kombinacija upalne križbolje, pozitivnog HLA-B27 te sakroileitisa na MR (18).

Razvoj dijagnostičkih kriterija i dodatnih skrining metoda značajno pridonose ranoj dijagnozi spondiloartritisa. Mogućnost liječenja anti TNF lijekovima čiji je učinak održan i dugotrajan i to upravo najizrazitije u bolesnika u kojih je bolest rano dijagnosticirana, čini ranu dijagnozu spondiloartritisa imperativom suvremene reumatologije.

Literatura

1. Braun J, Sieper J. Early diagnosis of spondyloarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2: 536-45.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R. i sur. The development of Assessment of SpondyloArthri-

tis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):777-83.

3. Braun J, Bollow M, Remlinger G. i sur. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41(1):58-67.

4. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22(4):375-80.

5. van der Heijde D, Sieper J, Dougados M. i sur. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):905-8.

6. Baraliakos X, Listing J, Fritz C. i sur. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years - early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology* (Oxford) 2011 Jun 14. [Epub ahead of print]

7. Heuft-Dorenbosch L, Landewé R, Weijers R. i sur. Combining information obtained from magnetic resonance imaging and conventional radiographs to detect sacroiliitis in patients with recent onset inflammatory back pain. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(6):804-8.

8. Braun J, Sieper J. Early diagnosis of spondyloarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2(10):536-45.

9. Calin A. et al. Clinical history as screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1997; 237:2613-2614.

10. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54(2):569-78.

11. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R. i sur. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):784-8.

12. Braun J, Inman R. Clinical significance of

inflammatory back pain for diagnosis and screening of patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(7):1264-8.

13. Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Listing J, Braun J, Sieper J. Comparison of a high sensitivity and standard C reactive protein measurement in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(7):1338-41.

14. Braun J, Bollow M, Eggens U, König H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994;37(7):1039-45.

15. Baraliakos X, Landewé R, Hermann KG. i sur. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2005;64(5):730-4.

16. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(9):1276-81.

17. Bennett AN, Rehman A, Hensor EMA, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. The fatty Romanus lesions: a non-inflammatory spinal MRI lesions specific for axilar spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2010;69:891-894.

18. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63(5):535-43.

19. Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis* 2005;64(5):659-63.

20. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X. i sur. The early disease stage in axial spondylarthritits: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60(3):717-27.