



I. Spondiloartritlerde Sınıflama

● Dilek Solmaz

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

1. Spondiloartritlerin aksiyal ve periferik SpA şeklinde iki sınıfa ayrılmasının yararı var mıdır; yoksa SpA olarak tek bir grup altında değerlendirme daha mı doğrudur?

Spondiloartrit (SpA) konsepti, genellikle aksiyal iskeletin tutulduğu ve ana semptom olarak inflamatuvar bel ağrısının (İBA) ön planda olduğu, ortak özellikler taşıyan bir grup inflamatuvar romatizmal hastalığı tanımlar.^[1] Hastaların büyük bir bölümünde artrit, entezit, daktilit gibi periferik ya da üveit, inflamatuvar barsak hastalığı, psoriasis gibi ekstra-artiküler bulgular da bulunmaktadır. Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Cemiyeti (*The Assessment of Spondyloarthritis International Society - ASAS*) tarafından yapılan sınıflandırmaya kadar SpA tek bir başlık altında toplanmıştır. ASAS sırasıyla 2009 ve 2011'de baskın semptomun aksiyal ya da periferik olmasına göre aksiyal SpA (aksSpA) ve periferik SpA (pSpA) sınıflandırmalarını geliştirmiştir.^[2,3] pSpA sınıflandırmasında, hastaların aktif İBA'nın olmaması gerekmektedir. Ancak hastalık seyrinde, semptomlarda değişiklikler ve örtüşmeler görülebilir.^[4] AksSpA hastalarının %25-51 gibi değişen oranlardaki kısmında periferik bulgular (entezit, daktilit ve artrit) ortaya çıkar.^[5] pSpA grubundaki hastaların özellikleri çoğunlukla psoriatik artrit (PsA) de örtüşmekte ve psoriasis dışı pSpA ile ilgili oldukça kısıtlı veri bulunmaktadır. ASAS PerSpA çalışmasının Post-hoc analizi sonuçları pür pSpA sıklığının PsA'dan daha az olduğunu göstermektedir. Yine bu çalışmada, bu hasta grubunun PsA ve AksSpA'dan daha fazla hastalık yüküne sahip olmalarına karşın daha az oranda biyolojik tedavi aldıkları bulunmuştur.^[1] Klinik özellikler açısından bakıldığında ise pSpA hastalarının aksSpA'ya göre daha yaşlı olmaları, daha fazla oranda kadın hasta içermeleri ve daha düşük oranda HLA-B27 doku tipi taşınmaları gibi farklılıkları bulunmaktadır.^[4] Son durumda pür aksSpA, pür pSpA ve bu iki durumun kombine olduğu hasta grupları tanımlanmıştır.

ASAS Sınıflandırma Kriterleri, çalışmalar dışında rutin pratikte, her ne kadar örtüşen bulguları olsa da önemli

farklılıkları da olan aksSpA ve pSpA hastalarının daha erken dönemde ve doğru tanı almasını ve bu şekilde uygun takip ve tedaviye ulaşmalarını sağlamıştır. Gelecekteki çalışmalar bu konularda yol gösterici olacaktır.

2. Non-radyografik aksiyal SpA ve radyografik aksiyal SpA aynı hastalık mıdır?

AksSpA şemsiyesi altında tanımlanan non-radyografik (nr)-aksSpA ve radyografik (r)-aksSpA'nın aynı hastalığın farklı dönemleri mi olduğu yoksa birbirinden farklı iki durumu mu işaret ettiği tartışmalıdır.^[6] AksSpA için oluşturulan nehir diyagramında;^[7] seyir sırasında kronik bel ağrısı ile başvuran bazı hastaların spontan olarak gerilediği bazılarının ise nr-aksSpA'ya ve bunların da bir kısmının AS'ye ilerlediği belirtilmiştir. Nr-aksSpA hastalarının r-aksSpA'ya progresyon hızları %2-40 arasında bulunmuştur.^[8] Progresyon için risk faktörleri arasında, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, başlangıçtaki sindesmotif varlığı, MRG'de yüksek şiddette enflamasyon ve CRP yüksekliği sayılmaktadır.^[9] Buna karşın bu iki durum arasında önemli farklılıklar da yer almaktadır: Nr-aksSpA grubunun daha fazla oranda kadın hasta içerdiği, HLA-B27 pozitifliğinin daha düşük, tanıda gecikme süresinin daha uzun olduğu ve daha düşük oranda biyolojik tedavi almakta oldukları bildirilmiştir.^[10] Ancak bu iki hasta grubu bu farklılıklarına karşın benzer hastalık yükü taşımaktadır.^[11] Günümüz yaklaşımında daha çok nr-aksSpA ve r-aksSpA'nın aynı hastalığın farklı evrelerini temsil ettiği kabul edilmektedir.^[12-14]

3. Radyografik aksiyal SpA ile ankilozan spondilit eş anlamlı olarak kullanılabilir mi?

Bu isimlendirmeler arasında sınıflandırmalardan kaynaklanan bazı farklılıklar olduğu görülmektedir (Tablo 1).^[2,6,9]

AS sınıflandırması, Modifiye New York (mNY) Kriterleri'ne göre yapılmaktadır. Klinik pratikte AS tanısında da kullanılan bu kriterlere göre; sınıflandırma için, İBA,

omurganın hareket kısıtlılığı ve toraks ekspansiyonunun azalması şeklinde tanımlanan üç klinik kriterden biri ile birlikte bir radyografik kriterin (bilateral evre 2, 3, 4 veya tek taraflı evre 3, 4) olması gerekir. ASAS aksSpA kriterlerinde ise, farklı olarak 45 yaş altında başlayan kronik bel ağrısı şeklinde bir giriş kriteri vardır. Giriş kriterini karşılayan ve mNY kriterlerindeki tanıma uygun radyografik sakroiliit ile birlikte bir veya daha fazla SpA bulgusu taşıyan hastalar r-aksSpA olarak sınıflandırılabilir. Ancak günlük pratikte AS ve r-aksSpA tanımları birbirinin yerine kullanılmaktadır.

4. İki taraflı evre 1 ya da tek taraflı evre 2 radyografik sakroiliit olanlar radyografik aksSpA olarak sınıflandırılabilir mi?

Günümüzdeki ASAS sınıflandırmasına göre r-aksSpA tanımı için, mNY Kriterleri içerisinde yer aldığı şekilde, direkt grafide en az iki taraflı evre 2 veya en az tek taraflı evre 3 sakroiliit varlığı gerekir (Tablo 2). Evre 1 (şüpheli) ve evre 2 (minimal anormallikler) arasındaki değişiklikler net bir şekilde tanımlanmamıştır.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada nr-aksSpA, iki taraflı evre 2 ve tek taraflı en az evre 3 sakroiliiti olan hastalar ve tedaviye yanıtları değerlendirilmiştir.^[15] Nr-aksSpA ve iki taraflı evre 2 sakroiliiti olan gruplar oldukça benzer özellikler göstermiştir.

5. Radyografik sakroiliiti olmadan omurgada sindesmotifleri olan hastalar nasıl sınıflandırılmalıdır?

Radyografik sakroiliit olmaksızın yani nr-AksSpA'da sindesmotif sıklığı %2-3^[16,17] oranlarında bildirilmiştir. Sakroiliit olmaksızın omurgada sindesmotif varlığına

ilk akla gelmesi gereken durumlardan birisi PsA'dır. PsA hastalarında aksiyel tutulumda %20-30 oranında sakroiliit olmaksızın atlamalı bir şekilde sindesmotif varlığı görülebilmektedir.^[18] Özellikle HLA-B27 negatif grupta bu oran daha yüksek olarak saptanmaktadır. Ayırıcı tanıda, özellikle geç başlangıçlı aksSpA ve aksPsA hastalarında, DISH (*Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis*) akılda bulundurulmalı ve klinik özellikler gözden geçirilmelidir.

Sonuç olarak, radyografik sakroiliit olmadan sindesmotifi olan hastalar diğer klinik ve görüntüleme bulgularıyla birlikte SpA ayırıcı tanısında yer alabilecek hastalıklar göz önüne alınarak değerlendirilmelidir.

6. ASAS aksiyel SpA ve periferik SpA sınıflandırma kriterlerinin Amor ve Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu SpA sınıflandırma kriterlerine göre üstünlükleri var mıdır?

Amor ve Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) kriterleri doksanlı yılların başında yayınlanmış, SpA'ya genel bir konsept olarak yaklaşan iki kriter setidir (Tablo 3).^[19,20] Amor kriterleri klinik, genetik ve radyografik komponentlerden oluşmakta ve giriş kriteri içermemektedir. 1990'da yayınlanan bu kriter setinde her değişkenin bir puanı vardır ve toplamda 6 ve üzerinde puan alınması hastanın SpA olarak sınıflandırılması için yeterlidir. 1991'de ise ESSG kriter seti yayınlanmıştır. ESSG Kriterleri, SpA'nın iki dominant özelliğine "inflamatuvar bel ağrısı ve sinovit" odaklanmış ve bunları giriş kriteri olarak tanımlamıştır. Her iki kriter seti de mNY kriterlerinden farklı olarak radyografik kriteri zorunlu tutmaması nedeniyle hastalığın erken tanınmasına olanak sağlamıştır.

Tablo 1. AksSpA için ASAS ve AS için mNY sınıflandırma kriterleri^[2,6]

AksSpA (ASAS)		AS (mNY)
3 aydan uzun süreli <45 yaştan önce başlayan omurga ağrısı		
Radyografik kol	Klinik kol	Klinik özellikler
Görüntüleme sakroiliit + ≥1 SpA özelliği	HLA-B27 pozitifliği + ≥2 SpA özelliği	<ul style="list-style-type: none"> • 3 aydan uzun süreli, istirahatle artan egzersizle düzelen bel ağrısı ve tutukluğu • Sagittal ve frontal planlarda lomber omurgada kısıtlılık • Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cinsiyet normallerine göre kısıtlılık
Radyografik sakroiliit	SpA özellikleri	Radyografik kriterler
<ul style="list-style-type: none"> • MRG'de SpA için uygun aktif enflamasyon • mNY kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit 	<ul style="list-style-type: none"> • İBA • Psoriasis • İBH • Üveit • Artrit • Daktilit • Entezit • Yüksek CRP • HLA-B27 pozitifliği • SpA için aile öyküsü • NSAİİ ile iyi yanıt 	<ul style="list-style-type: none"> • İki taraflı evre 2, 3 veya 4 sakroiliit • Tek taraflı evre 3 veya 4 sakroiliit

Kesin AS: 1 klinik +1 radyografik kriter

2000'li yıllarda MRG'nin klinik kullanıma girmesi ve mevcut kriterlerin sınırlı sensitivite ve spesifitesi nedeniyle ASAS tarafından geliştirilen yeni sınırlandırmalar oluşturulmuştur.^[2,3] Bu yeni kriter setlerinin sensitivite ve spesifitesi daha iyi bir performans göstermiştir (Tablo 4).^[21] ESSG ve AMOR kriterleri MRG eklenmesi ile modifiye edilerek test edildiğinde sensitivitede sınırlı bir iyileşme göstermiştir. ASAS kriterleri, hastaların erken bir şekilde uygun gruplarda tanınmasını sağlamış ve etkin tedaviye ulaşımı kolaylaştırmıştır. ESSG kriterlerinin HLA-B27 eklenmesi ile modifiye edilerek değerlendirilmesi ise olasılıkla spesifitesini artıracak ancak sensitivitesini olumsuz yönde etkileyebilecektir. Benzer durum ASAS kriterleri için de sorun oluşturmaktadır. SpA hastalarında HLA-B27 prevalansının %29-100 gibi değişken bir spektrumda yer alması buna neden olarak gösterilmektedir. Günümüzde ASAS kriterlerinin revizyon ihtiyacı olup olmadığı tartışılmaktadır.^[22] HLA-B27 prevalansına ek olarak MRG'de tanımlanmış akut değişikliklerin özgüllüğü de sorgulanmaktadır. Sonuçta, ASAS kriterlerinin validasyonu

Tablo 2. Modifiye New York kriterlerinde^[6] tanımlanmış radyografik sakroiliyak eklem değişikliklerinin evrelendirilmesi

Evre	Tanımlama
Evre 0	Normal
Evre 1	Şüpheli değişiklikler
Evre 2	Minimal anormallikler. Eklem aralığında değişiklik olmaksızın küçük lokalize alanlarda erozyon, skleroz görülmesi
Evre 3	Kesin anormallikler. Orta veya ileri sakroiliit: Erozyon ve skleroz ile birlikte eklem aralığında değişiklik olması (Genişleme, daralma veya parsiyel ankiloz)
Evre 4	Şiddetli anormallik: Total ankiloz

(Bennett PH, Burch TA: Population Studies of the Rheumatic Diseases. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1968, pp 456-7)

Tablo 3. Spondiloartritler için AMOR ve ESSG kriterleri^[19,20]

AMOR	ESSG
Gece bel ağrısı	1 İnflamatuvar spinal ağrı veya sinovit (asimetrik veya alt ekstremitede dominant)
Asimetrik oligoartrit	2 + 1 ek özellik
Gluteal ağrı/alterne gluteal ağrı	1/2 • Psoriasis
Daktilit	2 • İBH
Entezit	2 • Artritten 1 ay önce üretrit/servisit/akut diare
Üveit	2 • Alterne gluteal ağrı
Non-gonokoksik üretrit/servisit	1 • Entezopati
Akut diare	1 • Sakroiliit
Psoriasis/balanit/İBH	2
Radyografik sakroiliit	3
HLA-B27 pozitifliği/aile öyküsü	2
NSAİİ'ye iyi yanıt	2
>6 puan	

ve gerekliyse modifiye edilmesi konuları araştırma ajandasına girmiştir.

7. Ankilozan spondilit hastasında psoriasis görülürse tanı, ankilozan spondilit+psoriasis midir yoksa psoriatik artritis/spondilit mi?

Bu konudaki en büyük sorun aksiyal PsA (aksPsA) tanımlanmasının net olarak yapılmamış olmasıdır. Literatürden elde ettiğimiz verilerde, kimi çalışmalarda sadece klinik bulgular, kiminde sadece radyografik bulgular, bazı çalışmalarda ise her ikisini de içerecek şekilde hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.^[23-25] Bu nedenlerden dolayı sonuçlarda farklılıklar olabilmektedir.

AksSpA ile aksPsA arasında benzerlikler olduğu kadar farklılıklar da bulunmaktadır (Tablo 5).^[26]

AS+ psoriasis ile aksPsA hastaları karşılaştırıldığında; AS+ psoriasis grubundaki hastaların daha genç, daha yüksek oranda HLA-B27 pozitifliğine ve daha fazla erkek oranına; aksPsA hastalarının ise daha yüksek hastalık aktivitesine ve hasarlı eklem sayısına sahip buldukları görülmüştür.^[24]

Tablo 4. AksSpA ve aksPsA hastalarının özellikleri^[26]

Özellikler	AksSpA	AksPsA
Demografik	<ul style="list-style-type: none"> • Daha fazla erkek sıklığı • Daha genç başlangıç 	<ul style="list-style-type: none"> • Kadın erkek dağılımı eşit • Daha geç başlangıç
Klinik	<ul style="list-style-type: none"> • İBA hastaların büyük çoğunluğunda ana semptom • Periferik tutulum %15-30 	<ul style="list-style-type: none"> • İBA daha az sıklıkta • Hastaların çoğunluğunda periferik tutulum var • Asemptomatik olabilir
Görüntüleme	<ul style="list-style-type: none"> • Simetrik sakroiliit • Simetrik ve marjinal sindesmojitler • Lomber faset eklemlerde füzyon sık 	<ul style="list-style-type: none"> • Daha az şiddetli ve asimetrik sakroiliit • Non-marginal sindesmojit ve paravertebral ossifikasyon • Daha az sindesmojit simetrisi • Servikal sindesmojit sık • Faset eklem füzyonu servikal bölgede sık
Genetik	<ul style="list-style-type: none"> • HLA-B27 pozitifliği sık (%90) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hastaların sadece %14-44'ü HLA-B27 pozitif • Çoğunlukla HLA-B08 ve B38 ile ilişkili
Tedavi Yanıtı	<ul style="list-style-type: none"> • NSAİİ, TNFi ve IL-17 inhibitörü tedaviye yanıt var • IL-23 inhibitörü etkisiz 	<ul style="list-style-type: none"> • IL-17 inhibitörü (secukinumab) etkili (RKÇ) • IL-23 (guselkumab) ve IL-12/23 (ustekinumab) inhibitörü post hoc verilerinde etkinlik var • NSAİİ ve TNFi verisi aksSpA verilerine dayanıyor

Tablo 5. SpA sınıflandırma kriterlerinin performansları^[21]

Kriter seti	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
ESSG	66,7	72
Modifiye ESSG (MRG)	79,1	68,8
AMOR	55,6	86,7
Modifiye AMOR (MRG)	67,5	86,7
ASAS AksSpA+PerSpA	79,5	83,3

Etkili tedavi yolları açısından da aksSpA ve aksPsA arasında farklılıklar vardır. Genetik özelliklerin bu farklara neden olduğu düşünülebilir.

Uygun tanımlama sonrasında daha net olarak konuşmak mümkün olacaktır.

Kaynaklar

1. Ziade N, Rassi J, Elzorkany B, et al. What is peripheral spondyloarthritis? Identifying proportion, phenotype and burden in post hoc analysis of the ASAS-PerSpA study. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;55:152012.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection [published correction appears in *Ann Rheum Dis* 2019;78:e59]. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
4. Carron P, De Craemer AS, Van den Bosch F. Peripheral spondyloarthritis: a neglected entity-state of the art. *RMD Open* 2020;6:e001136.
5. de Winter JJ, Paramarta JE, de Jong HM, van de Sande MG, Baeten DL. Peripheral disease contributes significantly to the level of disease activity in axial spondyloarthritis. *RMD Open* 2019;5:e000802.
6. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
7. van Vollenhoven RF. Unresolved issues in biologic therapy for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:205-15.
8. Akar S, Solmaz D. Aksiyal spondiloartrit hastalık progresyonunun görüntülemeye yansması. *J Turk Soc Rheumatol* 2020;12:54-66.
9. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15013.
10. Wallman JK, Kapetanovic MC, Petersson IF, Geborek P, Kristensen LE. Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients--baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. *Arthritis Res Ther* 2015;17:378.
11. López-Medina C, Ramiro S, van der Heijde D, Sieper J, Dougados M, Molto A. Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial Spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open* 2019;5:e001108.
12. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390:73-84.
13. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med* 2016;374:2563-74.
14. van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:110-8.
15. Ciurea A, Kissling S, Bürki K, et al. Current differentiation between radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis is of limited benefit for prediction of important clinical outcomes: data from a large, prospective, observational cohort. *RMD Open* 2022;8:e002067.
16. Malaviya AN, Kalyani A, Rawat R, Gogia SB. Comparison of patients with ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) from a single rheumatology clinic in New Delhi. *Int J Rheum Dis* 2015;18:736-41.
17. Jeong H, Yoon JY, Park EJ, et al. Clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis in Korea: a comparison with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2015;18:661-8.
18. Michelena X, Poddubnyy D, Marzo-Ortega H. Axial Psoriatic Arthritis: A Distinct Clinical Entity in Search of a Definition. *Rheum Dis Clin North Am* 2020;46:327-41.
19. Amor B, Dougados M, Lustrat V, et al. Evaluation des critères des spondylarthropathies d'Amor et de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG). Une étude transversale de 2,228 patients [Evaluation of the Amor criteria for spondylarthropathies and European Spondylarthropathy Study Group (ESSG). A cross-sectional analysis of 2,228 patients]. *Ann Med Interne (Paris)* 1991;142:85-9.
20. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
21. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
22. Akkoc N, Khan MA. ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis: time to modify. *Clin Rheumatol* 2016;35:1415-23.
23. Ogdie A, Blachley T, Lakin PR, et al. Evaluation of Clinical Diagnosis of Axial Psoriatic Arthritis (PsA) or Elevated Patient-reported Spine Pain in CorEvitas' PsA/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol* 2022;49:281-90.
24. Feld J, Ye JY, Chandran V, et al. Is axial psoriatic arthritis distinct from ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis? *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:1340-6.
25. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:701-7.
26. Poddubnyy D, Jadon DR, Van den Bosch F, Mease PJ, Gladman DD. Axial involvement in psoriatic arthritis: An update for rheumatologists. *Semin Arthritis Rheum* 2021;51:880-7.