

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutrašnje bolesti
KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

KLASIFIKACIJA I PATOGENEZA SPONDILOARTROPA TIJA CLASSIFICATION AND PATOGENESIS OF SPONDYLOARTHROPATHIES

Branimir Anić ♦ Nada Čikeš

Sažetak

U radu su prikazani klasifikacija i patogeneza spondiloartropatija.

Ključne riječi

spondiloartropatije, klasifikacija, patogeneza

Summary

The classification and patogenesis of spondyloarthropathies are presented.

Key words

Spondyloarthropathies, classification, patogenesis

Uvod

Spondiloartropatije (SA) čine skupinu upalnih reumatskih bolesti koje se zajedno klasificiraju zbog niza zajedničkih kliničkih, epidemioloških i genetičkih obilježja. Klinički se SA očituju kao spinalni i oligoartikularni periferni artritis s klinički karakterističnom entezopatijom, prvenstve-

no u genetski predisponiranih osoba. Postoji sve više dokaza o ulozi infekcijskih uzročnika u nastanku tih bolesti, posebice reaktivnog artritisa (ReA). Iako ove bolesti obuhvaćaju mnoga zajednička obilježja koja govore u prilog njihovoj povezanosti, klinički je spektar SA širok (vidi tablicu 1).

Tablica 1. Povezanost spondiloartropatija s antigenom HLA-B 27 (prema Keatu)
Table 1. Connections between spondyloarthropathies and HLA-B 27 antigen (according to Keat)

Učestalost	HLA-B27 (%)	Učestalost	HLA-B27 (%)
Ankilozantni spondilitis	>90	Whipple-ova bolest	nije povećana
Reaktivni artritis (Reiterov sindrom) seksualno prenosiv postenteritični	63-75	SAPHO-sindrom (artritis s aknama) Nediferencirane spondilartropatije	nije povećana 90
Juvenilna spondiloartropatija	>90	Nepotpune slike spondilartropatija	89-90
Psorijaza	nije povećana	Preradiografski spondilitis	
s perifernim artritism	20	Kronični entezitis	
sa sakroileitism/spondilitism	50	Kronični daktilitis	
Upalna bolest crijeva	nije povećana	Akutni prednji uveitis	
s perifernim artritism	nije povećana	Spondilitična bolest srca	
sa sakroileitism/spondilitism	50	Pustularna psorijaza	
		Circinatni balanitis	

Klasifikacija spondiloartropatija

Klasifikacija spondiloartropatija može predstavljati poteškoće, budući da su dijagnostički i klasifikacijski kriteriji isključivo klinički. Kliničke karakteristike pomoći će pri odluci da li će se bolesnik klasificirati kao reaktivni artritis, sindrom seronegativne enteropatske art-

ropatije ili neki drugi entitet u skupini spondiloartropatija. Bolesnici kod kojih se preklapaju obilježja dva ili više sindroma SA mogu se shvatiti kao "nediferencirana SA". Europska studijska grupa za spondiloartropatije (ESSG) predložila je klasifikacijske kriterije, prikazane

Tablica 2. Klasifikacijski kriteriji za spondiloartropatije (1)
Table 2. Classification criteria for spondyloarthropathies (1)

upalna bol u kralježnici ili sinovitis - asimetrični ili predominantno u nogama + jedno ili više od sljedećega: pozitivna obiteljska anamneza (AS, psorijaza, uveitis, ReA, upalna bolest crijeva) psorijaza (dijagnoza koju je ranije ili sada postavio liječnik) upalna bolest crijeva (dijagnoza koju je ranije ili sada postavio liječnik, potvrđena radiogramom ili endoskopijom) uretritis ili cervicitis (negonokokni) ili akutni proljev, ako prethodi artritisu unutar jednog mjeseca glutealna bol koja se izmjenjuje između desnog i lijevog glutealnog područja entezopatija (prijašnja ili sadašnja bol u peti na hvatištu Ahilove ili plantarne tetive) sakroileitis (bilateralan 2-4 stupnja ili unilateralan 3-4 stupnja)

u tablici 2. Posebno treba voditi računa o nalazu antigena HLA-B27 koji može pridonijeti donošenju dijagnostičke odluke (1,2).

Klasifikacija spondiloartropatije pruža mogućnost liječniku da anticipira određene izvanzglobne komplikacije

(uveitis, karditis, amiloidoza), bolje definira farmakološki i fizikalno-medicinski terapijski pristup. Prirodni tijek bolesti, prognoza, a i liječenje razlikuju se između različitih SA, npr. psorijatičnog artritisa i reaktivnog artritisa.

Patogeneza spondiloartropatija

Dokaz da infekcija sudjeluje u patogenezi reaktivnog artritisa zajedno sa spoznajom o ulozi molekule HLA i o povezanosti te molekule sa SA ukazuje na mogućnost da se patofiziološka zbivanja u skupini SA temelje na infekciji. Ipak uloga infekcije u nastanku tih bolesti nije potpuno jasna; najjasnija je u nastanku ReA, a manje je očita za ankilozantni spondilitis (AS).

Reaktivni artritis često se pojavljuje istodobno ili nakon urogenitalne ili crijevne infekcije s nekom od obligatno ili fakultativno intracelularnih bakterija: *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella typhimurium*. Nakon infekcije sluznice nekim od tih mikroorganizama može doći do diseminacije bakterijskog materijala, a u slučaju klamidije dokazana je klamidijaska DNA i klamidijaska RNA u sinoviji i sinovijskoj tekućini zglobova bolesnika. Tako se govori o perzistentnoj infekciji koja se definira kao izostanak jasnog rasta klamidija koje, međutim, egzistiraju u promijenjenom stanju, različitom od tipičnog intracelularnog oblika (3). Tako se pomalo mijenja i distinkcija između jasnog septičkog artritisa i onih upalnih reumatskih bolesti u kojima se donedavno pretpostavljalo da je zglob sterilan, tj. da ne sadrži žive bakterije.

Značenje specifičnog bakterijskog uzročnika u ankilozantnom spondilitisu manje je izvjesno. Klinička istraživanja upućivala su na moguću ulogu klebsijele, posebno u bolesnika koji imaju crijevnu leziju koja je inače česta u ankilozantnom spondilitisu. Pretpostavka se temelji na opažanju o povezanosti između povišenih titrova anti-*Klebsiella* - protutijela i crijevnih oštećenja u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom (4,5).

Patogeneza SA još uvijek nije razjašnjena. Ta skupina bolesti ima brojna zajednička obilježja, npr. poveza-

nost s antigenom tkivne podudarnosti HLA-B27 što može upućivati na njihovu zajedničku patogenezu. Dokazano je da postoji skupina od najmanje 8 alelnih subtipova HLA -B27. Među tim subtipovima u mnogim su populacijama HLA-B2705, HLA-B2702 i HLA-B2704 povezani s ankilozantnim spondilitisom.

Postoji nekoliko hipoteza koje podupiru opažanje da infekcijski agens može dovesti do kroničnog reaktivnog artritisa u osoba koje su nositelji antigena HLA-B27. Prema hipotezi o molekulskoj mimikriji, mikroorganizam koji se smatra odgovornim za razvoj reaktivnog artritisa preklapa se u svojoj strukturi sa strukturom molekule HLA-B27. Sekvenciranje gena za HLA-B27 i mikrobnih antigena omogućilo je da se provede usporedba na razini nukleotida i aminokiselina. Tako je zaista i opažena podudarnost aminokiselina između HLA-B27 i mikrobnog antigena (vanjskog membranskog proteina od organizama u kulturi) (6,7).

Za razumijevanje vjerojatne patogeneze seronegativnih SA vrlo su poučni rezultati animalnih studija s transgeničnim životinjama. Naime, u pokusnih životinja kojima je genetskom manipulacijom prenešen humani gen za molekulu HLA-B27, spontano se razvija bolest koja po svemu nalikuje ljudskoj seronegativnoj SA. No, ako se te životinje uzgoje u sterilnim uvjetima SA se neće pojaviti. Bolest će se, međutim, razviti kada se životinje vrate u normalni (nesterilni) uzgojni režim. Ove činjenice vrlo jasno potvrđuju dugi niz godina poznatu pretpostavku - seronegativne SA razvijaju se u genetski predisponiranih jedinki (HLA-B27) pod utjecajem određenih faktora iz okoliša (mikroorganizama) (8).

Uloga limfocita CD8+ u patogenezi SA nije posve razjašnjena. Naime, limfociti CD8+ reagiraju s peptidima

koji potječu od bakterija vezanih na HLA-B27 (temeljna uloga molekule HLA-B jest predočavanje peptida limfocitima CD8!). Za razliku od poliklonskog odgovora u različitim drugim kroničnim upalnim nezaraznim bolestima, limfocitni infiltrat u zglobovima koji su zahvaćeni u SA jest oligoklonalne naravi. Dugo se vjerovalo da su proupalni citokini, kao što je primjerice faktor nekroze tumora α (TNF- α) nebitni u patogenezi bolesti

kao što je ankilozantni spondilitis. Pretpostavka se temeljila na činjenici da je razina TNF- α u serumu bolesnika niska. No, novija su istraživanja pokazala vrlo visoke razine TNF- α na mjestu upale - dakle lokalno - u sakroilijakalnim zglobovima (9). Uzimajući u obzir poznate činjenice o ulozi TNF- α u upalnom procesu brzo su stvorene nove hipoteze o razvoju bolesti, a time su se otvorile i nove farmakoterapijske mogućnosti.

Literatura

1. Dougados M, van der Linden S, Juhin R. i sur. The European Spondyloarthritis Study Group: The European Spondyloarthritis Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
2. Anić B, Babić-Naglić Đ. Seronegativni spondil-artritis. U: Vrhovac B. i sur. *Interna medicina*. 3. izd. Zagreb: Naprijed. 2003:1378-85.
3. Morrison RP. Persistent *Chlamydia trachomatis* infection: *In vitro* phenomenon or *in vivo* trigger of reactive arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:610-612.
4. Granfors K, Maki-Ikola O, Leirisala-Repo M. Association of gut inflammation with the increased serum *Klebsiella pneumoniae*-specific antibody levels in patients with axial type of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38:S3:48.
5. Ahmadi K, Wilson C, Tiwana H. i sur. Antibodies to *Klebsiella pneumoniae* lipopolysaccharide in patients with ankylosing spondylitis. *Br J Rheum* 1998;37:330.
6. Schwimmbeck PL, Oldstone MBA. *Klebsiella pneumoniae* and HLA-B27 - associated diseases of Reiter's syndrome and ankylosing spondylitis. *Curr Topics Microbiol Immunol* 1989;145:45-56.
7. Schumacher HR. Persistence of *Chlamydia* in the synovium. *J Rheumatol* 1998;25(S54):14.
8. 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;180:2359.
9. Braun J, Bollow M, Neure L. i sur. Use of immunohistologic and *in situ* hybridization techniques in the examination of sacroiliac joints biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38:499-505.