

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

ETIOLOGIJA I PATOGENEZA SPONDILOARTROPATIJA ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF SPONDYLOARTHRITIDES

Branimir Anić ♦ Mislav Cerovec

Sažetak

Seronegativne spondilartropatije su skupina upalnih reumatskih bolesti koje se zajednički klasificiraju zbog niza zajedničkih i sličnih kliničkih, epidemioloških i genetičkih obilježja. Patogeneza bolesti kod seronegativnih spondiloartropatija najčešće se opisuje kao razvoj kliničkih očitovanja bolesti u genetski predisponiranih osoba uz povoljne okolišne čimbenike. Razvoj seronegativnih spondiloartropatija, a osobito ankilozantnog spondilitisa povezuje se s prisutnošću gena HLA-

B27. Dokazano je da osobe s HLA-B27 imaju značajno viši rizik za razvoj SpA. Uloga infekcije u nastanku seronegativnih spondiloartropatija nije posve jasna; njezina je uloga najjasnija u nastanku reaktivnog artritisa, a evidentno je manje očita u ankilozantnom spondilitisu. Povezanost HLA-B27 i infekcije nije sasvim razjašnjena. Teorija o molekularnoj mimikriji temelji se na opažanju sličnosti između molekule HLA-B27 i dijelova mikroba.

Ključne riječi

spondiloartropatije, etiologija, patogeneza

Summary

Seronegative spondyloarthritides are inflammatory rheumatic diseases which are classified together because of numerous common and similar clinical, epidemiologic and genetic characteristics. Pathogenesis of seronegative spondyloarthritides is usually described as development of clinical characteristics of the disease in genetically susceptible person in the presence of favorable environmental factors. Development of seronegative spondyloarthritides, notably ankylosing spondylitis, is strongly connected with pres-

ence of the HLA-B27 gene. There are clear evidence that HLA-B27 positive individuals have significantly higher risk for disease development. The role of infection in occurrence of seronegative spondyloarthritides is not completely understood - its role is better clarified in the case of reactive arthritis than in ankylosing spondylitis. The relation between HLA-B27 gene and infection is not clarified. Molecular mimicry theory is based on similarities between HLA-B27 molecule and microbial particle.

Keywords

spondyloarthritides, etiology, pathogenesis

Seronegativne spondiloartropatije (SpA) su skupina upalnih reumatskih bolesti koje se zajednički klasificiraju zbog niza zajedničkih i sličnih kliničkih, epidemioloških te genetičkih obilježja (tablica). Klinički se SpA očituju kao aksijalni i/ili periferni (oligo)artritis koji je klinički popraćen entezopatijom. Pojavljuju se uglavnom, ali ne uvijek, u genetski predisponiranih osoba. Budući da su današnji dijagnostički i klasifikacijski kriteriji gotovo isključivo klinički kriteriji, klasificiranje SpA u određenu skupinu nije uvijek jednostavno zbog preklapajućih obilježja. Pravilno klasificiranje SpA u određenu skupinu upućuje liječnika da anticipira određena, uglavnom izvanzglobna očitovanja bolesti (dermatitis, uveitis,

karditis, amiloidoza), te da bolje definira farmakoterapijski i rehabilitacijski pristup. Naime, prirodni tijek bolesti, prognoza, a i liječenje razlikuju se između pojedinih entiteta - npr. psorijatičnog artritisa i reaktivnog artritisa. Uvođenje novih djelatovnih lijekova u svakodnevnu praksu dodatno nameće potrebu pravilnog razlikovanja entiteta unutar skupine seronegativnih spondiloartropatija (1,2). Klasifikacija seronegativnih spondiloartropatija prema kriterijima skupine ASAS (podjela na dominantno aksijalne i periferne) izravno je usmjerena prema praksi i postupanju s bolesnikom u realnom životu (3).

Premda ove bolesti obuhvaćaju mnoga zajednička obilježja koja govore u prilog njihovoj povezanosti,

Tablica. Sličnosti i razlike između pojedinih seronegativnih spondiloartropatija na temelju kliničkih i epidemioloških obilježja
Table. Similarities and differences between certain seronegative spondyloarthritides based on clinical and epidemiological characteristics

	Anikozantni spondilitis	Psorijatični artritis	Reaktivni artritis
Dob pojave bolesti	mlađa odrasla dob (<40 god.)	mlađa/srednja dob	mlađa/srednja dob
Odnos spolova	M:Ž = 3:1	M = Ž	M > Ž
Nastup bolesti	postupan (>3 mj.)	varijabilan	akutan (<3 mj.)
Sakroileitis/spondilitis	100%	20%	<50%
Simetrija sakroileitisa	simetričan	asimetričan	asimetričan
Periferni zglobovi	25%	95%	90%
Zahvaćenost oka	25-30%	ponekad	česta
Zahvaćenost srca	1-4%	rijetko	5-10%
Zahvaćenost kože	0	gotovo 100%	česta
Uloga infekcije	?	?	+

klinički spektar SpA je širok (tablica). Etiologija bolesti je nepoznata. Sličnosti u kliničkoj slici govore u prilog sličnoj, ako ne zajedničkoj, patogenezi bolesti.

Patogeneza bolesti kod seronegativnih SpA najčešće se opisuje kao razvoj kliničkih očitovanja bolesti u genetski predisponiranih osoba uz povoljne okolišne čimbenike. Rezultati dobiveni u animalnim modelima zorno su potkrijepili tvrdnju. Naime, u štakora soja Lewis transgeničnih za HLA-B27.05 i humani beta1-mikroglobulin spontano se razvija bolest nalik seronegativnim SpA samo u normalnim uzgojnim uvjetima, ali ne u sterilnim uvjetima uzgoja (4). Sličan postupak proveden u miševa nije rezultirao pojavom spondiloartropatije (5).

Genetski čimbenici često se navode kao važne karike u razvoju različitih autoimunih (upalnih reumatskih) bolesti. Njihova uloga često se nekritički precjenjuje jer podaci pokazuju da je čak i u prisutnosti "optuženih" alela, penetracija bolesti daleko manja od 100%, a studije na monozigotnim blizancima potvrđuju ovu tvrdnju (6). Razvoj seronegativnih SpA, a osobito ankilozantnog spondilitisa povezuje se s prisutnošću gena HLA-B27. To je gen koji se ubraja u gene 1. razreda glavnog sustava tkivne podudarnosti. Uloga gena glavnog sustava tkivne podudarnosti u ljudi (gena HLA) istraživana je u različitim sustavnim autoimunim bolestima i uglavnom nije nađena značajnija povezanost. Jedinu značajnu iznimku predstavlja povezanost gena HLA-B27 i seronegativnih spondiloartropatija koja se ogleda u tome da osobe sa spomenutim genom imaju značajno viši rizik za razvoj SpA (7). Pretpostavlja se da oko 35% genetskog rizika za razvoj seronegativnih spondiloartropatija nose geni unutar sustava HLA, a preostalih 65% geni izvan njega.

Drugi dio gore spomenute tvrdnje o razvoju seronegativnih spondiloartropatija u genetski predisponiranih osoba spominje povoljne okolišne čimbenike. Pod pojmom povoljnih okolišnih čimbenika podrazumijevaju se infekcije, odnosno prisutnost određenog infektivnog agensa u predisponirane osobe. Uloga infekcije u nastan-

ku seronegativnih spondiloartropatija nije uvijek posve jasna i očita; njezina je uloga najjasnija je u nastanku reaktivnog artritisa, a evidentno manje je očita za ankilozantni spondilitis. Reaktivni artritis se često razvije 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 spomenutim mikroorganizmima može doći do unosa dijelova bakterijskog materijala. Uz infekciju klamidijom dokazana je klamidijaska DNA i RNA u sinovijskoj membrani i sinovijskoj tekućini zglobova oboljelih. Perzistentna infekcija se definira kao odsutnost jasnog rasta klamidija koje, međutim, opstaju u promijenjenom stanju, različitom od tipičnog intracelularnog oblika (8). Uvažavajući opisana opažanja gubi se jasna razlika između infektivnih/septičkih artritisa i artritisa u upalnim reumatskim bolestima - za potonje je vrijedila pretpostavka da je zglob bezuvjetno sterilan, tj. da ne sadrži žive bakterije. Važnost specifičnog infektivnog agensa kao potencijalnog uzročnika u ankilozantnom spondilitisu manje je izvjesno. Granfors i suradnici opisuju moguću ulogu klebsijele, a osobito u onih bolesnika koji imaju subkliničku crijevnu leziju koja je inače česta u ankilozantnom spondilitisu. Autori su opazili povezanost između povišenih titrova protutijela protiv klebsijele i oštećenja crijeva u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom (9).

Iako je povezanost HLA-B27 i povišenog rizika za pojavu seronegativnih spondiloartropatija jasno dokazana, nije jasno razjašnjena povezanost gena HLA-B27 i infekcije u patogenezi seronegativnih SpA. Jedno od mogućih objašnjenja ponudila je teorija o molekularnoj mimikriji. Teorija o molekularnoj mimikriji temelji se na opažanju sličnosti između molekule HLA-B27 i dijelova mikroba, odnosno da se mikroorganizam koji se smatra odgovornim za razvoj reaktivnog artritisa preklapa u svojoj strukturi sa strukturom molekule HLA-B27. Pretpostavke o sličnosti temelje se na opažanju da antiserumi

iz kunića imuniziranih na humanu molekulu HLA-B27 križno reagiraju na s *Kl. aerogenes* (10). Titrovi protutijela na *Kl. pneumoniae* su bili viši u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom nego u zdravih kontrolnih ispitanika (11). Naknadno su drugi autori u svojim istraživanjima dokazivali sličnosti molekule HLA-B27 i različitih bakterija na temelju serološki dokazane križne reaktivnosti. Sekvenciranje gena za HLA-B27, njihovih peptidnih produkata i mikrobnih antigena omogućilo je dodatne spoznaje te je omogućilo provedbu usporedbe sličnosti na razini nukleotida i aminokiselina. Tako je zaista i opažena homolognost aminokiselina između HLA-B27 i mikrobnog antigena (vanjskog membranskog proteina) kod organizama u kulturama (12,13). No, treba spomenuti da u literaturi postoje i rezultati gdje bakterije koje imaju sličnost strukture s HLA-B27 (tj. homologiju sekvence) uopće nisu artritogene (14). Uočene nepodudarnosti rezultata dobivenih serološkom analizom križne podudarnosti i podataka dobivenih sekvencioniranjem peptida pokušava se objasniti sličnostima prostorne strukture, a ne izravne sličnosti sekvence molekule. Ukratko, ako se pokuša sažeti uloga molekularne mimikrije moglo bi se

reći da sklone osobe oboljevaju zato što je patogeni peptid u sklopu glavnog sustava tkivne podudarnosti sličan, ali ne isti kao domaćinov te ima minimalne antigene razlike dovoljne da izazove slom tolerancije i potakne autoimunu reakciju. Teorija molekularne mimikrije ne objašnjava, međutim, zašto su samo neka tkiva oštećena iako se molekule prvog razreda tkivne podudarnosti (takav je HLA-B27) nalaze na svim tjelesnim stanicama.

Konačno, govoreći o ulozi HLA-B27 u pojavi i razvoju seronegativnih SpA treba spomenuti da je dokazano najmanje 25 podvrsta HLA-B27 te da nisu sve podvrste povezane s razvojem seronegativnih spondiloartropatija.

Uloga limfocita B, a osobito limfocita T u patogenezi seronegativnih SpA tek treba biti razjašnjena. U literaturi se mogu naći radovi koji patogenezu psorijatičnog artritisa povezuju s poremećajima sustava komplemента. U patogenezi psorijatičnog artritisa opisuje se doprinos infekcije što se može donekle objasniti analogijom prema ostalim seronegativnim spondiloartropatijama. Uloga traume u razvoju psorijatičnog artritisa bitno je manje razjašnjena.

Literatura

1. Anić B, Babić-Naglić Đ. Seronegativni spondilartritis. U: Vrhovac B. i sur. *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak. 2008:1380-86.
2. Dougados M, van der Linden S, Juhin R. i sur. The European Spondyloarthropathy Study Group: The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R. i sur. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:772-783.
4. Tsuchiya N, Williams RC. Jr. Molecular mimicry: hypothesis or reality? *West J Med* 1992;157:133-138.
5. Singh B, Dillon T, Lauzon J. i sur. Tolerance to the HLA-B27 and *Klebsiella pneumoniae* crossreactive epitope in mice transgenic for HLA-B2705 and human beta2-microglobulin. *J Rheumatol* 1994;21:670-674.
6. Gregersen PK. Genetics. U: Lahita R, ur. *Textbook of the autoimmune diseases*. 1. izd. Philadelphia: Lippincott, Williams & Williams. 2000:37.
7. Van den Linden SM, Khan M. The risk of ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a reappraisal. *J Rheumatol* 1984;11:727-728.
8. Morrison RP. Persistent Chlamydia trachomatis infection: In vitro phenomenon or in vivo trigger of reactive arthritis. *J Rheumatol* 1998;25: 610-612.
9. Granfors K, Maki-Ilkola 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:S348.
10. Ebringer A, Cowling P, NgWA-Suh N. i sur. Cross-reactivity between *Klebsiella aerogenes* species and B27 lymphocyte antigens as an aetiological factor in ankylosing spondylitis. U: Dausset J, Svegaard A, ur. *HLA and disease*. Vol 58. Paris: INSREM. 1976:27.
11. Avakian H, Welsh J, Ebringer A. i sur. Ankylosing spondylitis, HLA-B27 and *Klebsiella*. II. Cross-reactivity studies with human tissue typing sera. *Br J Exp Pathol* 1980;61:92-96.
12. Schwimmbeck PL, Oldstone MBA. *Klebsiella pneumoniae* and HLA-B27-associated diseases of Reiter's syndrome and ankylosing spondylitis. *Curr Top Microbiol Immunol* 1989;145:45-56.
13. Schumacher HR. Persistence of Chlamydia in the synovium. *J Rheumatol* 1998;25(S 54):14.
14. van Bohemen CG, Nabbe AJ, Grumet FC. i sur. Lack of correlation between HLA-B27 like antigenic epitopes on *Shigella flexneri* and the occurrence of reactive arthritis. *Clin Exp Immunol* 1986;65:679-682.