

PATOGENEZA NEDIFERENCIRANOG SPONDILOARTRITISA

PATHOGENESIS OF UNDIFFERENTIATED SPONDYLOARTHRITIS

Lovro Lamot^{1,2}, Mandica Vidović², Marija Perica², Lana Tambić Bukovac², Miroslav Harjaček^{1,2}

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, Zagreb;

²Odjel za reumatologiju, Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

dr. sc. Lovro Lamot, dr. med.

Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, 10 000 Zagreb;

e-mail: lovro.lamot@gmail.com

mob: 091/253-2717

Zaprimljeno: 6. svibnja 2014.

Prihvaćeno: 21. siječnja 2015.

SAŽETAK

Spondiloartritis ili spondiloartropatija (SpA) multifaktorijska je bolest u kojoj dolazi do poremećenog međudjelovanja imunološkog sustava i čimbenika okoliša u ljudi s predisponirajućim genotipom, što dovodi do upale i strukturnih oštećenja ciljnog tkiva. Mnoga nedavno provedena istraživanja pokazala su da u razvoju spondiloartritisa uz prirođeni i stečeni imunološki sustav vrlo važnu ulogu ima i prominentno remodeliranje koštanog tkiva koje vodi k osteoproliferaciji i ankilozi. Kao moguća sjela upale danas se najčešće spominju enteze, sinovija i crijevo. Na osnovi spoznaja o patogenezi upale i oštećenja, možemo zaključiti da je SpA bolest u kojoj do poremećaja dolazi na više razina. Prvu razinu predstavlja poremećaj u prepoznavanju patogena i aktivaciji

imunološkog odgovora, drugu poremećaj u migraciji upalnih stanica, a treću poremećaj u regulaciji imunološkog sustava. Tijek bolesti stoga ovisi o opsegu opisanih poremećaja pa sama bolest može biti kratkotrajna, kao što je slučaj u bolesnika s reaktivnim artritisom, ili može trajati godinama i prouzročiti znatna strukturna oštećenja, kao što je slučaj u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. Nažalost, do danas nisu razvijeni pouzdani pokazatelji na temelju kojih bi se mogao odrediti tijek bolesti, pa se na samom početku bolest najčešće opisuje kao nediferencirana.

Ključne riječi: spondiloartritis, entezitis, sinovitis, prirođena imunost, stečena imunost, imunološki odgovor.

SUMMARY

Spondyloarthritis or spondyloarthropathy (SpA) is a multifactorial disease in which a disturbed interplay occurs between the immune system and environmental factors on a predisposing genetic background, which leads to inflammation and structural damage of target tissue. Many recent researches on development of SpA showed important role of innate and adaptive immunity as well as of prominent bone tissue remodeling which leads to osteoproliferation and ankylosis. It is believed that possible sites of inflammation in SpA are entheses, synovium and gut. Current knowledge on inflammation and tissue destruction leads to conclusion that SpA is disease characterized by disorders on different levels. Disorder on the first level

is disturbed pathogen recognition and immune response activation, on second level disturbed inflammatory cells migration and on third level disturbed immune response regulation. As follows, disease progress depends on range of disturbances: disease course can be short, as in reactive arthritis, or long-lasting with substantial structural damage, as in ankylosing spondylitis. Unfortunately, there are still no confident markers of disease progression, so at the mere beginning disease is often described as undifferentiated.

Key words: spondyloarthritis, enthesitis, synovitis, innate immunity, specific immunity, immune response.

UVOD

Spondiloartritis ili spondiloartropatija (SpA) naziv je za skupinu bolesti karakteriziranih upalom i oštećenjem ciljnog tkiva poput enteza, sinovija i crijeva. Upravo zahvaćenost i oštećenje ciljnog tkiva predstavljaju bitnu kliničku odrednicu same bolesti na osnovi koje možemo približe odrediti je li riječ o nediferenciranom SpA, o reaktivnom artritisu (ReA), ankilozantnom spondilitisu

(AS), psorijatičnom artritisu (PsA) ili artritisu povezanom s upalnom bolesti crijeva. Sama bolest u svom početnom stadiju često ne pokazuje izražene znakove zahvaćenosti i/ili oštećenja ciljnog tkiva, pa se opisuje kao nediferencirana i teško je ili gotovo nemoguće odrediti hoće li i u kojoj mjeri progredirati u druge oblike, zbog čega je važno razumjeti patološke mehanizme koji utječu na tijek i ishod bolesti (1).

PATOGENEZA UPALE

SpA je multifaktorijska bolest u kojoj dolazi do poremećenog međudjelovanja imunološkog sustava i čimbenika okoliša u ljudi s predisponirajućim genotipom (2). Jedan od čimbenika okoliša koji utječe na razvoj bolesti mogla bi biti bakterijska infekcija, s obzirom na to da je ustanovljena veza adultnih oblika SpA s različitim enteričnim patogenima – Chlamydijom i Clostridiumom (3-5). Osim toga, kod juvenilnih oblika ustanovljena je i veza s *Mycoplasma pneumoniae* (6). Nadalje, različiti oblici akutnih i kroničnih artritisa povezuju se s virusima poput parvovirusa B19, virusa Epstein Barr, citomegalovirusa i virusa iz roda alfavirusa (7). S druge strane, na poremećaj u međudjelovanju imunološkog sustava može utjecati i HLA-genotip (8). Međutim, još uvijek nije jasno ima li ključnu ulogu u imunopatogenezi spondiloartritisa prirođeni imunološki sustav, stečeni imunološki sustav ili možda oba.

Uloga prirođenog imunološkog sustava

Mnoga istraživanja pokazala su da prirođena imunost ima važnu ulogu u razvoju SpA. Tako je imunohistokemijska analiza sinovijalnog tkiva zahvaćenog kroničnim upalnim artritisom pokazala dominantnu infiltraciju stanica prirođenog imunološkog sustava, među kojima su se najviše isticali makrofazi (9). Poznato je da se tijekom procesa sazrijevanja makrofazi mogu polarizirati lokalnim čimbenicima u funkcionalno različite podvrste, ovisno o tome djeluju li ti čimbenici proupalno ili protoupalno. Klasično aktivirani makrofazi (M1) specijalizirani su za čišćenje unutarstaničnih patogena, dok alternativno aktivirani makrofazi (M2) imaju imunoregulatorna svojstva te su uključeni u čišćenje ostataka upale, angiogenezu i popravak tkiva. Pokazalo se da broj makrofaga u upaljenoj zglobnoj ovojnici kolerira s aktivnošću bolesti te da se smanjuje nakon učinkovitog liječenja bolesnika s RA, ali i sa SpA (10-15). Unatoč tome što je u jednih i drugih bolesnika broj makrofaga u zglobnoj ovojnici bio otprilike isti, u bolesnika sa SpA otkriven je znatno veći broj makrofaga koji na svojoj površini izražavaju molekulu CD163, koja postoji samo na M2 makrofazima (11,16,17). Povećana koncentracija spomenutih makrofaga otkrivena je i u mukozij crijeva bolesnika s postavljeno dijagnozom SpA (18). Funkcionalne posljedice ovakve polarizacije u smjeru M2 makrofaga još nisu sasvim jasne, no pokazalo se da povećan broj makrofaga s izraženom CD163 molekulom u sinoviji bolesnika sa SpA te lokalno stvaranje topivog CD163 (sCD163) propagiraju upalni proces i dovode do poremećene aktivacije limfocita T, što upućuje na dvostruku ulogu ovih M2 makrofaga (16). K tome, valja napomenuti da je i analiza zglobne tekućine pokazala nerazmjernu koncentraciju između M1 i M2 makrofaga u bolesnika sa SpA (19).

Uloga stečenog imunološkog sustava

Istraživanja su pokazala da, uz prirođeni, i stečeni imunološki sustav ima važnu ulogu u razvoju SpA. Neka od njih upućuju na općenitu ulogu limfocita T, neka na ulogu Th1 i Th17 limfocita, a neka i na ulogu Treg-limfocita. Nijedno od istraživanja nije dalo sveobuhvatan odgovor o upletenosti stečenog imunološkog sustava u razvoj SpA, no svako od njih predstavlja elemente slagalice koji nam pomažu u stvaranju široke slike o mehanizmima koji leže u podlozi ove složene bolesti.

A) Limfociti T

Imunohistokemijska istraživanja pokazala su da važnu ulogu u razvoju akutnih upalnih lezija u aksijalnom dijelu kostura i u zglobovima imaju limfociti T, što je potvrđeno predominacijom CD3, CD4 i CD8 limfocita T u upalnim infiltratima u subhondralnoj kosti i koštanoj srži (20). Nadalje, pokazalo se da u perifernoj krvi bolesnika sa SpA postoji veći broj Th17 limfocita nego kod bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) ili kod zdravih kontrola (21). Istraživanje u kojem su sudjelovali bolesnici s postavljenom dijagnozom entezitisa povezanog s artritisom (ErA) pokazalo je da u perifernoj krvi tih bolesnika nema promjene u koncentraciji Th1, Th2, Th17 i Treg-stanica, no koncentracija Th1 i Th17 stanica bila je povišena, a Th2 snižena kada su se usporedile koncentracije u sinovijalnoj tekućini s koncentracijama u krvi (22). K tome, u nekoliko bolesti imunološkog sustava, uključujući RA i juvenilni idiopatski artritis (JIA), opisane su pogreške u funkciji Treg-limfocita ili njihov smanjen broj (23,24). Međutim, nedavno provedeno istraživanje pokazalo je da postoji odnos reciprociteta između Th17 i Treg-limfocita pa tako stanja koja obično pogoduju razvoju Treg-limfocita i stvaranju imunološke tolerancije mogu biti narušena upalnim signalima koji potiču stvaranje Th17 na račun Treg-limfocita (25).

B) Limfociti B

Postojanje CD20 limfocita B u upalnim infiltratima upućuje na moguću ulogu limfocita B u razvoju inflamatornih lezija u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, no činjenica da se juvenilni spondiloartritis (jSpA) može razviti i kod bolesnika s Brutonovom bolešću pokazuje da za razvoj bolesti nisu potrebni funkcionalni limfociti B i/ili imunoglobulini (26). Ipak, u nekoliko istraživanja pokazalo se da bolesnici s AS imaju povišenu koncentraciju IgA u krvi (27-29). Smatra se da povišena koncentracija IgA postoji uglavnom za vrijeme aktivne upalne faze bolesti, a budući da su crijeva najveći organ koji ima sposobnost lučenja IgA prilikom susreta s različitim infektivnim uzročnicima, povišena koncentracija IgA kod bolesnika s ankilozantnim spondilitisom govori u prilog mogućnosti da su infektivni uzročnici u crijevima pokretači upalnog procesa.

Uloga citokina

S obzirom na važnu ulogu koju imaju u razvoju stanica prirođenog i stečenog imunološkog sustava, citokini su također neizbježni u proučavanju patogeneze upale. Zna se da je IFN- γ glavni induktor M1 makrofaga, dok se indukcija M2 makrofaga postiže različitim posrednicima poput IL-4 i IL-10 te kostimulacijom s imunim kompleksima (engl. *immune complex*, IC) i TLR (engl. *toll like receptor*) ligandima (30). Nadalje, citokini IL-12 i IFN- γ polariziraju limfocite T u smjeru Th1 limfocita, IL-4 u smjeru Th2 limfocita, a IL-1, IL-6 i IL-23 u smjeru Th17 limfocita (31). Osim toga, IL-23 preko STAT-3 ovisnog puta potiče transkripciju IL-17, za koji se smatra da ima važnu ulogu u povezivanju stečenog i prirođenog imunološkog odgovora. Analiza perifernih zglobova i zglobova kralježnice u bolesnika sa SpA pokazala je da IL-17 ne izlučuju samo Th17 limfociti T, nego i stanice prirođenog imunološkog sustava, uključujući bazofile i neutrofile (32-34). K tome, bolesnici s ReA i nediferenciranim SpA u sinovijalnoj tekućini imaju veću koncentraciju IL-17, IL-6 i IFN- γ u usporedbi s bolesnicima kojima je postavljena dijagnoza RA (35). Klinička

ispitivanja pokazala su pak odličan učinak neutralizirajućeg antitijela na IL-17 u liječenju mnogih autoimunskih bolesti, uključujući i SpA (36). Grubo gledano, citokini se mogu podijeliti na citokine prirodnog i stečenog imunološkog sustava te na proupalne i protuupalne. Tako makrofazi u bolesnika sa SpA stvaraju TNF- α , IL-1 i IL-23, glavne proupalne citokine važne u patofiziologiji ove bolesti, ali i IL-10 koji ima ključnu ulogu u održavanju imunološke tolerancije (9). Uloga TNF- α kao proupalnog citokina poprilično je jasna, s obzirom na to da blokada TNF- α dovodi do znatnog smanjenja aktivnosti bolesti te smanjenja broja sinovijalnih makrofaga, neutrofila i limfocita T (37,38). Još uvijek nije sasvim jasno je li poremećena regulacija protuupalnog citokina IL-10 povezana sa SpA, no već sada postoje istraživanja koja podupiru ovu hipotezu (39,40). Nadalje, smatra se kako bi povišene koncentracije IL-1 i IL-6 u sinovijalnoj tekućini mogle biti odgovorne za veću koncentraciju Th17 stanica u sinovijalnoj tekućini nego u perifernoj krvi (22). Osim same koncentracije, za funkcioniranje imunološkog sustava vrlo su važni i različiti polimorfizmi citokina i njihovih receptora. Analiza genskoga izražaja makrofaga dobivenih iz periferne krvi bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, pokazala je da u tih bolesnika možda postoji defekt u genu za IFN- γ , što bi zasigurno moglo utjecati na patogenezu bolesti (41). Nadalje, istraživanja su pokazala da je polimorfizam gena za IL-1 i IL-23 povezan s povećanom predispozicijom za ankilozantni spondilitis, a u mnogih bolesnika s AS otkriven je i polimorfizam gena za receptor IL-23 (IL-23R) (42-45).

Na kraju možemo zaključiti da su navedena istraživanja pokazala kako makrofazi i limfociti, zajedno s citokinima koje izlučuju, imaju važnu ulogu u SpA te da ne smiju biti izostavljeni prilikom opisivanja patogenetskog mehanizma koji leži u podlozi ove bolesti.

PATOGENEZA OŠTEĆENJA

Osim upale, važno obilježje spondiloartritisa je prominentno remodeliranje koštanog tkiva koje vodi k osteoproliferaciji i ankilozi. Remodeliranje kosti je osnovni metabolički proces koji regulira strukturu i funkciju kosti tijekom života (46). Kako bi se održao strukturalni integritet i homeostaza minerala u tijelu, kost se neprestano remodelira. U tom procesu glavnu ulogu imaju dvije vrste stanica: osteoblasti i osteoklasti. Osteoblasti potječu od mezenhimskih matičnih stanica koje se mogu diferencirati u zrele osteoblaste. To su jedine stanice odgovorne za stvaranje koštanog tkiva koje je regulirano preko nekoliko signalnih puteva, od kojih je najvažniji Wnt. Osim njega, u diferencijaciju osteoblasta i stvaranje kosti uključeni su signalni putevi u kojima sudjeluju transformirajući čimbenik rasta β (engl. *transforming growth factor beta*, TGF- β) i koštani morfogenetski protein (engl. *bone morphogenetic protein*, BMP). S druge strane, osteoklasti su zaduženi za resorpciju kosti, zbog čega otpuštaju hidrolitičke enzime iz obitelji katepsina (engl. *cathepsin*) i metaloproteinaze matriksa (engl. *matrix metalloproteinases*, MMP). To su velike multinuklearne stanice koje pripadaju mononuklearnom fagocitnom sustavu i nastaju spajanjem zrelih monocita i makrofaga u procesu zvanom osteoklastogeneza. Kako bi se taj proces mogao odvijati, potrebni su čimbenici koje stvaraju stromalne stanice koštane srži, osteoblasti ili limfociti T. Dva su takva čimbenika neophodna za odvijanje procesa osteoklastogeneze – čimbenik stvaranja monocitnih kolonija (engl. *macrophage*

colony-stimulating factor, M-CSF) i ligand receptora za pobudu jezgrinog čimbenika kappa-B (engl. *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*, RANKL). M-CSF stvaraju osteoblasti i stanice koštane srži, neophodan je za maturaciju makrofaga, a veže se na receptor čimbenika stvaranja monocitnih kolonija (engl. *macrophage colony-stimulating factor receptor*, c-fms) koji je izražen na prekursorima osteoklasta gdje potiče njihovo preživljavanje i proliferaciju. RANKL izražavaju osteoblasti, limfociti T i endotelne stanice, veže se na RANK koji postoji na osteoklastima i prekursorima osteoklasta i neophodan je za stvaranje osteoklasta. Aktivnost RANKL-a može antagonizirati prisutnost topljivog lažnog receptora (engl. *decoy receptor*) osteoprotegerina (OPG). S obzirom na to da osteoblasti stvaraju i RANKL i OPG, oni imaju ključnu ulogu u kontroli odnosa između formacije i resorpcije koštanog tkiva. Pokazalo se da povišena koncentracija topivog RANKL-a (engl. *soluble RANKL*, sRANKL), smanjena koncentracija OPG-a i povišen omjer sRANKL/OPG u sinovijalnoj tekućini djece s JIA dovodi do gubitka kosti (47).

Kako bi se objasnio nastanak strukturnih oštećenja u SpA, razvijeno je nekoliko hipoteza (48). Prva od njih polazi od toga da su promjene na kostima, slično kao u RA, erozivne prirode te da se tipične strukturne karakteristike bolesti ne mogu objasniti ako se pretpostavi drukčije. Tome u prilog govore slikovne i histološke metode koje jasno pokazuju da su razaranja kosti i erozija vrlo karakteristične, kako za aksijalni tako i za periferni spondiloarthritis. Sukladno tome, smatra se da su na mjestima upale aktivirani signalni putevi koji dovode do razaranja hrskavice i kosti te, kao i u RA, uvelike ovise o TNF- α (49). U skladu je s navedenim spoznajama postoji i druga hipoteza koja tvrdi da su strukturne karakteristike SpA povezane s važnim putevima koji sudjeluju u stvaranju kosti. Na modelu spontanog ankilozantnog spondilitisa pokazalo se da BMP sudjeluje u glavnom signalnom putu koji vodi do strukturnih promjena, a dodatne analize pokazale su da je isti put aktivan i u ciljnom tkivu bolesnika sa SpA. Nadalje, u TNF- α transgениčnom mišu aktivacijom Wnt signalnog puta inhibicijom inhibitora DKK1 (engl. *Dickkopf-related protein 1*) smanjilo se razaranje kosti i potaknula se fuzija sakroilijakalnih zglobova. Osim toga, pokazalo se da je u bolesnika sa SpA nekoliko inhibitora Wnt signalnog puta nefunkcionalno, zbog čega dolazi do stvaranja novog koštanog tkiva. S obzirom na sve navedeno, smatra se da bi se signalni putevi koji sudjeluju u remodeliranju koštanog tkiva, poput puteva u kojima sudjeluju BMP i Wnt, mogli iskoristiti za liječenje ove bolesti. Naposljetku, u trećoj hipotezi navodi se da je osteoproliferacija u SpA barem djelomično odijeljena od upale, za što su predložene dvije dodatne hipoteze, prema kojima neki okidač pokreće upalni proces u tkivu ili aktivira stromalne stanice. Tako se prema prvoj dodatnoj hipotezi osteoproliferacija može objasniti intermitentnom prirodom upalnog procesa potaknutog nekim okidačem. U ranoj fazi bolesti, TNF- α prouzrokuje razaranje tkiva, a djelovanjem na DKK1 inhibira Wnt signalni put i sprečava remodeliranje tkiva. U kasnijoj fazi bolesti, kada se smanji koncentracija TNF- α , dolazi do oslobađanja Wnt signalnog puta koji zajedno s erozijama stvorenima u ranoj fazi bolesti potiče reaktivnu osteoproliferaciju. Međutim, veza između rane faze upale i naknadnog stvaranja nove kosti u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom još je uvijek vrlo upitna, s obzirom na to da se sindezmozofiti nalaze na

mjestima na kojima nema jasnih znakova upale. Nadalje, ova hipoteza ne objašnjava zašto u različitim modelima do novog stvaranja kosti dolazi neovisno o osteoklastima, odnosno zašto blokada TNF- α ne sprječava progresiju ankilozantnog spondilitisa. Prema drugoj dodatnoj hipotezi, okidač direktno aktivira stromalne stanice, što djeluje na aktivaciju puteva za stvaranje kosti, među kojima BMP-signalni put ima glavnu ulogu te dovodi do stvaranja novog tkiva neovisno o upalnom procesu ili erozivnim promjenama koje se događaju u ranoj fazi bolesti. Spomenuti okidač najvjerojatnije je mehanički pritisak u sinovioentezalnom kompleksu. Ove dvije dodatne hipoteze međusobno se ne isključuju, a relativni doprinos obaju opisanih mehanizama te točan odnos upalnog procesa i aktivacije puteva za stvaranje kosti može imati važne kliničke implikacije. Dok prva hipoteza pokazuje da rano protuupalno liječenje može spriječiti strukturalna oštećenja, druga hipoteza pokazuje da je upalu i strukturalna oštećenja potrebno promatrati i liječiti odvojeno.

HISTOPATOGENEZA

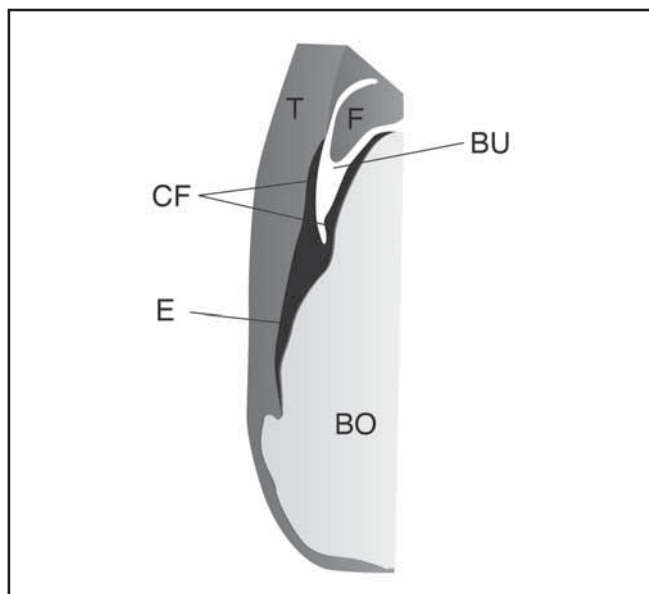
Opsežna histopatološka analiza oboljelih tkiva i organa ključni je korak u povezivanju određenih molekula ili stanica, čija je uloga opisana u *in vitro* i *in vivo* istraživanjima na životinjskim modelima, s kliničkom prezentacijom različitih bolesti kod ljudi. Unatoč tome što je u bolesnika s postavljenom dijagnozom SpA takav pristup ograničen teškom dostupnošću nekih tkiva za biopsiju, brojna histološka istraživanja pridonijela su boljem razumijevanju mehanizama koji leže u podlozi SpA te određivanju primarnog sijela upale. Već su navedeni različiti mehanizmi leže u podlozi upale, a kao moguća sijela upale danas se najčešće spominju enteze, sinovija i crijevo (50).

Enteze

Entezitis je pojam koji se koristi za opisivanje upale na mjestima na kojima se tetive, ligamenti ili kapsule zglobova spajaju s kostima. Postoje dvije vrste enteza: fibrozne i fibrokartilaginozne. Na prvim se fibrozno tkivo tetive ili ligamenta proteže sve do kostiju, a na drugima postoje mali fibrokartilaginozni čepići na samom mjestu spajanja (51). Fibrokartilaginozne enteze su raširenije i osobito su važne za razvoj entezitisa. Zajedno s priležecom trabekularnom kosti koja podupire kortikalnu ljusku, sinovijske vreće i masna tkiva tvore tzv. entezalni organ, koji služi za prijenos pritiska na veći dio kosti (52). Pokazalo se da upravo na ovim mjestima često postoji oštećenje i stvaranje nove kosti, što bi moglo biti vrlo važno za nastanak oštećenja u bolesnika sa SpA (53). Histološka analiza mjesta na kojima se u bolesnika sa SpA razvija entezitis pokazala je pojačanu vaskularizaciju te infiltraciju makrofaga, uz nešto manji broj limfocita (54). Važno je napomenuti da između enteza i sinovije postoji bliska anatomska povezanost koja je nazvana "sinovioentezalnim kompleksom" (55). Budući da je fibrokartilaginozno tkivo avaskularno, ovisno je o sinoviji zbog podmazivanja, oksigenacije i čišćenja pa se može očekivati da bilo kakav poremećaj enteza potakne upalni odgovor u priležecoj sinoviji (slika 1) (56).

Sinovija

U upalnim artritidima, kao što su SpA i RA, dolazi do brojnih promjena u sinoviji. Međutim, postoji nekoliko bitnih histoloških razlika između upalno promijenjene sinovije



Slika 1. Shematski prikaz "entezalnog organa" koji se sastoji od enteze (E), fibrokartilaginoznih čepića (CF), sinovijalnih vreća (BU), masnog tkiva (F), tetive (T) i priležec kosti (BO). Preuzeto iz Harjacek M, Lamot L, Bukovac L, Vidovic M, Joss R. Juvenile Spondyloarthritis. U: Harjaček M, ur. *Challenges in Rheumatology: InTech*; 2011, str. 95. Preuzeto uz dozvolu autora.

Figure 1 A schematic representation of "enthesal organ" that consists of the entheses (E), two complementary fibrocartilages (FC), bursa (BU), fat tissue (F), tendon (T) and adjacent bone (BO). Reprinted from Harjacek M, Lamot L, Bukovac L, Vidovic M, Joss R. Juvenile Spondyloarthritis. In: Harjaček M, ed. *Challenges in Rheumatology: InTech*; 2011, p. 95. Reprinted with permission.

bolesnika kojima je postavljena dijagnoza SpA te bolesnika s postavljenom dijagnozom RA (57). Isto je pokazala usporedba upalno promijenjene sinovije djece s postavljenom dijagnozom juvenilnog SpA (jSpA) i djece s postavljenom dijagnozom drugih oblika JIA (58). Zbog toga se smatra da su histološke promjene u sinoviji bolesnika sa SpA vrlo specifične. Glavno obilježje tih promjena je pojačana makro i mikrovaskularizacija u sloju vezivnog tkiva ispod sinovocita te infiltracija upalnih stanica među kojima su najzastupljeniji makrofazi i različite skupine limfocita T (59). Smatra se da makrofazi, zajedno s citokinima koje luče, poput proupalnog citokina TNF- α i protuupalnog IL-10, imaju ključnu ulogu u razvoju upale u tkivima. Budući da su iste stanice otkrivene i u sluznici crijeva, čak i prije no što se mogu uočiti histološki znakovi upale u sinoviji, možemo zaključiti da važnu ulogu u razvoju ove bolesti imaju i zbivanja u crijevima.

Crijevo

Već dugo se zna da u bolesnika s postavljenom dijagnozom SpA postoji bliska povezanost upale sluznice crijeva i upale zglobova. Zanimljivo je da otprilike dvije trećine bolesnika koji boluju od SpA ima mikroskopske znakove upale crijeva bez kliničkih simptoma od probavnog sustava (60). Tako su upalne promjene crijeva u kolonu i terminalnom ileumu potvrđene u 65 % bolesnika s nediferenciranim oblikom SpA, u 90 % bolesnika s ReA potaknutim infekcijom u gastrointestinalnom sustavu te u 60 % bolesnika s AS (61). Iste promjene potvrđene su i u 16 % bolesnika s PsA (62). Ileokolonoskopija provedena u grupi od 32 odrasla bolesnika sa SpA, kojima je bolest nastupila

u dječjoj dobi, pokazala je da 81 % bolesnika ima histološke znakove upale crijeva (63,64). Upalne promjene crijeva videne su i u 9 od 12 bolesnika mlađih od 16 godina s postavljenom dijagnozom SpA. U bolesnika kojima je učinjena i druga ileokolonoskopija, remisija upale u zglobovima uvijek je bila povezana s nestankom znakova upale u crijevima, dok je perzistencija upale u zglobovima uglavnom bila praćena i perzistencijom upale u crijevima (65). Nadalje, pokazalo se da oko 6 % bolesnika sa SpA, kojima je isključen IBD, nakon 5 do 9 godina razvije Crohnovu bolest (66). Osim toga, nedavno provedeno istraživanje pokazalo je da se koncentracija fekalnog kalprotektina, koja se inače koristi za otkrivanje IBD-a ili drugih bolesti crijeva, može koristiti za procjenu subkliničke upale crijeva (engl. *low-grade IBD*) djece s postavljenom dijagnozom ErA (67). Razvijene su mnoge teorije kojima se pokušava objasniti veza između upale sluznice crijeva i upale zglobova u bolesnika sa SpA, a najprihvaćenije među njima upućuju na poremećaje u cirkulaciji crijevnih limfocita ili mononuklearnih stanica, osobito makrofaga (68). Migracija i navođenje limfocita k specifičnom ciljnom tkivu posredovano je kemokinskim receptorima te različitim adhezijskim molekulama poput integrina i selektina. Navođenje crijevnih limfocita određeno je specifičnom skupinom adhezijskih molekula koje pripadaju $\beta 7$ podobitelji integrina, a među njima su osobito važna dva člana: $\alpha 4\beta 7$ i $\alpha E\beta 7$. Integrin $\alpha 4\beta 7$ služi kao ligand za MadCAM-1 (engl. *mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1*) koji je selektivno izražen na epitelnim stanicama sluznice, dok je $\alpha E\beta 7$ konstitutivno izražen na intraepitelnim limfocitima T u sluznici crijeva, a veže se na E-cadherin izražen na epitelnim stanicama crijeva (69). Spomenuti integrini otkriveni su na većem broju aktiviranih limfocita T iz upalno promijenjene sinovije bolesnika sa SpA, što upućuje na zaključak da su te stanice pristigle iz sluznice crijeva (70). Postoji i teorija koja govori o mogućoj ulozi bakterija iz crijeva u upali zglobova. Prema toj teoriji, u prijenosu bakterija i njihovih komponenti iz crijeva u zglobove sudjeluju makrofazi (60). U prilog tome govori spomenuta činjenica kako se u sinoviji bolesnika sa SpA nalazi povećan broj makrofaga s CD163 receptorom. Isti makrofazi u većem broju postoje u debelom crijevu bolesnika sa SpA te s Crohnovom bolešću, čak i u dijelovima koji nisu upalno promijenjeni (71). Na kraju, važno je spomenuti i nedavno predloženo alternativno objašnjenje za uočenu vezu između upale crijeva i zglobova koje se temelji na istraživanjima provedenim na mišu kod kojeg je brisanje određenih dijelova regulatornih

sljedova prouzročilo prekomjerno stvaranje TNF- α , što je dovelo do pojave simptoma inače karakterističnih za SpA i Crohnovu bolest (72). Prema toj teoriji, trajna prekomjerna izloženost spomenutom citokinu posredstvom TNFRI-a (engl. *TNF receptor 1*) u sinovijalnim fibroblastima i intestinalnim miofibroblastima dovodi do razvoja upale u crijevu i zglobovima, što je glavno obilježje SpA (73).

ZAKLJUČAK

Na osnovi navedenih spoznaja o patogenezi upale i oštećenja, možemo zaključiti da je SpA bolest u kojoj do poremećaja dolazi na više razina. Prvu razinu predstavlja poremećaj u prepoznavanju patogena i aktivaciji imunološkog odgovora, drugu poremećaj u migraciji upalnih stanica, a treću poremećaj u regulaciji imunološkog sustava. Prvi korak u započinjanju upale vjerojatno je susret stanica prirodnog imunološkog sustava s nekim patogenom, do čega, prema svemu sudeći, dolazi u crijevu. Zbog poremećaja u PRR-u navedeni patogen dovodi do aktivacije stanica prirodnog imunološkog sustava i lučenja citokina, čemu zasigurno pridonosi predisponirajući HLA-genotip i poremećaj crijevne flore. S obzirom na blisku povezanost prirodnog i stečenog imunološkog sustava, jasno je da aktivacija prirodnog utječe i na aktivaciju stečenog imunološkog sustava posredstvom stanica i citokina. Kada bi poremećaj postojao samo na ovoj razini, upalni odgovor vjerojatno bi bio ograničen samo na probavni sustav, no s obzirom na to da je prisutan i poremećaj u migraciji upalnih stanica, aktivirane stanice dolaze u različite dijelove tijela te prouzročuju oštećenja na za to predisponirajućim mjestima, kao što su sinovija i enteze. Budući da je imunološki sustav vrlo dobro reguliran te da postoje brojni mehanizmi kojima se nakon odstranjenja antigena vraća u stanje mirovanja, u bolesnika sa SpA zasigurno postoji poremećaj i na ovoj razini. Naposlijetku, tijekom bolesti ovisi o opsegu opisanih poremećaja pa sama bolest može biti kratkotrajna, kao što je slučaj u bolesnika s ReA-om, ili može trajati godinama i prouzročiti znatna strukturna oštećenja, kao što je slučaj u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. U velikog broja bolesnika, osobito u dječjoj dobi, bolest pak ostaje nediferencirana. Nažalost, do danas nisu razvijeni pouzdani pokazatelji na temelju kojih bi se mogao odrediti tijek bolesti. Postojeće mogućnosti liječenja svode se na blokiranje upalnog odgovora na više razina, a upravo zbog toga što ne možemo procijeniti opseg poremećaja, ne možemo predvidjeti ni mogući odgovor bolesnika na liječenje.

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

Literatura

- Lamot L. Poremećaji genskoga izražaja u bolesnika s juvenilnim seronegativnim spondylartritisima. [doktorska disertacija]. Zagreb. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2014.
- Melis L, Elewaut D. Progress in spondylarthritis. Immunopathogenesis of spondylarthritis: which cells drive disease? *Arthritis Res Ther.* 2009;11:233.
- Schiellerup P, Krogfelt KA, Loch H. A comparison of self-reported joint symptoms following infection with different enteric pathogens: effect of HLA-B27. *J Rheumatol.* 2008;35:480-7.
- Birnbaum J, Bartlett JG, Gelber AC. Clostridium difficile: an under-recognized cause of reactive arthritis? *Clin Rheumatol.* 2008;27:253-5.
- Gerard HC, Whittum-Hudson JA, Carter JD, Hudson AP. The pathogenic role of Chlamydia in spondylarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:363-7.
- Harjacek M, Ostojic J, Djakovic Rode O. Juvenile spondylarthropathies associated with Mycoplasma pneumoniae infection. *Clin Rheumatol.* 2006;25:470-5.

7. Leirisalo-Repo M. Early arthritis and infection. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:433-9.
8. Hacquard-Bouder C, Ittah M, Breban M. Animal models of HLA-B27-associated diseases: new outcomes. *Joint Bone Spine*. 2006;73:132-8.
9. Ambarus C, Yeremenko N, Tak PP, Baeten D. Pathogenesis of spondyloarthritis: autoimmune or autoinflammatory? *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24:351-8.
10. Tak PP, Smeets TJ, Daha MR, i sur. Analysis of the synovial cell infiltrate in early rheumatoid synovial tissue in relation to local disease activity. *Arthritis Rheum*. 1997;40:217-25.
11. Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, i sur. Infiltration of the synovial membrane with macrophage subsets and polymorphonuclear cells reflects global disease activity in spondyloarthropathy. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R359-69.
12. Haringman JJ, Gerlag DM, Zwinderman AH, i sur. Synovial tissue macrophages: a sensitive biomarker for response to treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:834-8.
13. Kruithof E, Baeten D, Van den Bosch F, Mielants H, Veys EM, De Keyser F. Histological evidence that infliximab treatment leads to downregulation of inflammation and tissue remodelling of the synovial membrane in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:529-36.
14. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, i sur. Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on synovium in spondylarthropathy: histologic findings in eight patients from an open-label pilot study. *Arthritis Rheum*. 2001;44:186-95.
15. Kruithof E, De Rycke L, Vandooren B, i sur. Identification of synovial biomarkers of response to experimental treatment in early-phase clinical trials in spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1795-804.
16. Baeten D, Moller HJ, Delanghe J, Veys EM, Moestrup SK, De Keyser F. Association of CD163+ macrophages and local production of soluble CD163 with decreased lymphocyte activation in spondylarthropathy synovitis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1611-23.
17. Fonseca JE, Edwards JC, Blades S, Goulding NJ. Macrophage subpopulations in rheumatoid synovium: reduced CD163 expression in CD4+ T lymphocyte-rich microenvironments. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1210-6.
18. Baeten D, Demetter P, Cuvelier CA, i sur. Macrophages expressing the scavenger receptor CD163: a link between immune alterations of the gut and synovial inflammation in spondyloarthropathy. *J Pathol*. 2002;196:343-50.
19. Vandooren B, Noordenbos T, Ambarus C, i sur. Absence of a classically activated macrophage cytokine signature in peripheral spondylarthritis, including psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:966-75.
20. Poddubnyy D, Appel H, Sieper J. Investigation of involved tissue in axial spondyloarthritis--what have we learnt from immunohistochemical studies? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24:715-9.
21. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, Dudler J, Speiser D, Romero P. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2307-17.
22. Mahendra A, Misra R, Aggarwal A. Th1 and Th17 Predominance in the Enthesitis-related Arthritis Form of Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36:1730-6.
23. Boissier MC, Assier E, Biton J, Denys A, Falgarone G, Bessis N. Regulatory T cells (Treg) in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2009;76:10-4.
24. de Kleer IM, Wedderburn LR, Taams LS, i sur. CD4+CD25bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. *J Immunol*. 2004;172:6435-43.
25. Nistala K, Wedderburn LR. Th17 and regulatory T cells: rebalancing pro- and anti-inflammatory forces in autoimmune arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:602-6.
26. Sukumaran S, Marzan K, Shaham B, Church JA. A child with x-linked agammaglobulinemia and enthesitis-related arthritis. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:175973.
27. Kinsella TD, Espinoza L, Vasey FB. Serum complement and immunoglobulin levels in sporadic and familial ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1975;2:308-13.
28. Veys EM, van Leare M. Serum IgG, IgM, and IgA levels in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1973;32:493-6.
29. Cowling P, Ebringer R, Ebringer A. Association of inflammation with raised serum IgA in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1980;39:545-9.
30. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:958-69.
31. Jelušić M, Malčić I, urednici Pedijatrijska reumatologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014, str. 370.
32. Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, i sur. Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium. *J Immunol*. 2010;184:3336-40.
33. Appel H, Maier R, Wu P, i sur. Analysis of IL-17+ cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R95.
34. Moran EM, Heydrich R, Ng CT, i sur. IL-17A expression is localised to both mononuclear and polymorphonuclear synovial cell infiltrates. *PLoS One*. 2011;6:e24048.
35. Singh R, Aggarwal A, Misra R. Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy. *J Rheumatol*. 2007;34:2285-90.
36. Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl2):ii116-23.
37. Sieper J. Spondyloarthropathies in 2010: new insights into therapy-TNF blockade and beyond. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:78-80.
38. Kruithof E, De Rycke L, Roth J, i sur. Immunomodulatory effects of etanercept on peripheral joint synovitis in the spondylarthropathies. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3898-909.
39. Qian BF, Tonkonogy SL, Sartor RB. Aberrant innate immune responses in TLR-ligand activated HLA-B27 transgenic rat cells. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1358-65.
40. Stebbings SM, Taylor C, Tannock GW, Baird MA, Highton J. The immune response to autologous bacteroides in ankylosing spondylitis is characterized by reduced interleukin 10 production. *J Rheumatol*. 2009;36:797-800.
41. Smith JA, Barnes MD, Hong D, DeLay ML, Inman RD, Colbert RA. Gene expression analysis of macrophages derived from ankylosing spondylitis patients reveals interferon-gamma dysregulation. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1640-9.
42. Wellcome Trust Case Control C, Australo-Anglo-American Spondylitis C, Burton PR, i sur. Association scan of 14,500 non-synonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet*. 2007;39:1329-37.
43. Rahman P, Inman RD, Gladman DD, Reeve JP, Peddle L, Maksymowych WP. Association of interleukin-23 receptor variants with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1020-5.

44. Rueda B, Orozco G, Raya E, i sur. The IL23R Arg381Gln non-synonymous polymorphism confers susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1451-4.
45. Sims AM, Timms AE, Bruges-Armas J, i sur. Prospective meta-analysis of interleukin 1 gene complex polymorphisms confirms associations with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1305-9.
46. Kular J, Tickner J, Chim SM, Xu J. An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level. *Clin Biochem.* 2012;45:863-73.
47. Agarwal S, Misra R, Aggarwal A. Synovial fluid RANKL and matrix metalloproteinase levels in enthesitis related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2009;29:907-11.
48. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet.* 2011;377:2127-37.
49. Schett G, Gravallese E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:656-64.
50. Jacques P, Mielants H, De Vos M, Elewaut D. Spondyloarthropathies: progress and challenges. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:325-37.
51. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1971;30:213-23.
52. Benjamin M, Moriggl B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The "entheses organ" concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3306-13.
53. Benjamin M, Toumi H, Suzuki D, Redman S, Emery P, McGonagle D. Microdamage and altered vascularity at the entheses-bone interface provides an anatomic explanation for bone involvement in the HLA-B27-associated spondylarthritides and allied disorders. *Arthritis Rheum.* 2007;56:224-33.
54. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, i sur. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:534-7.
55. McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, Benjamin M. The concept of a "synovio-enthesal complex" and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2482-91.
56. McGonagle D, Aydin SZ, Tan AL. The synovio-enthesal complex and its role in tendon and capsular associated inflammation. *J Rheumatol Suppl.* 2012;89:11-4.
57. Baeten D, Demetter P, Cuvelier C, i sur. Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:945-53.
58. Kruithof E, Van den Bossche V, De Rycke L, i sur. Distinct synovial immunopathologic characteristics of juvenile-onset spondylarthritis and other forms of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2594-604.
59. Baeten D, De Keyser F. The histopathology of spondyloarthropathy. *Curr Mol Med.* 2004;4:1-12.
60. Jacques P, Elewaut D. Joint expedition: linking gut inflammation to arthritis. *Mucosal Immunol.* 2008;1:364-71.
61. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M. Course of gut inflammation in spondyloarthropathies and therapeutic consequences. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1996;10:147-64.
62. Schattelman L, Mielants H, Veys EM, i sur. Gut inflammation in psoriatic arthritis: a prospective ileocolonoscopy study. *J Rheumatol.* 1995;22:680-3.
63. Mielants H, Veys EM, Joos R, Cuvelier C, De Vos M, Proot F. Late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis: relation to gut inflammation. *J Rheumatol.* 1987;14:459-65.
64. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, i sur. Gut inflammation in children with late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis and evolution to adult spondyloarthropathy--a prospective study. *J Rheumatol.* 1993;20:1567-72.
65. Mielants H, Veys EM, Joos R, Cuvelier C, De Vos M. Repeat ileocolonoscopy in reactive arthritis. *J Rheumatol.* 1987;14:456-8.
66. Mielants H, Veys EM, De Vos M, i sur. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. I. Clinical aspects. *J Rheumatol.* 1995;22:2266-72.
67. Stoll ML, Punaro M, Patel AS. Fecal calprotectin in children with the enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:2274-5.
68. Jacques P, Elewaut D, Mielants H. Interactions between gut inflammation and arthritis/spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:368-74.
69. Cepek KL, Shaw SK, Parker CM, i sur. Adhesion between epithelial cells and T lymphocytes mediated by E-cadherin and the alpha E beta 7 integrin. *Nature.* 1994;372:190-3.
70. Elewaut D, De Keyser F, Van Den Bosch F, i sur. Enrichment of T cells carrying beta7 integrins in inflamed synovial tissue from patients with early spondyloarthropathy, compared to rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1998;25:1932-7.
71. Demetter P, De Vos M, Van Huysse JA, i sur. Colon mucosa of patients both with spondyloarthritis and Crohn's disease is enriched with macrophages expressing the scavenger receptor CD163. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:321-4.
72. Kontoyiannis D, Pasparakis M, Pizarro TT, Cominelli F, Kollias G. Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies. *Immunity.* 1999;10:387-98.
73. 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;205:331-7.