

Imunosni aspekt reumatskih simptoma

Immuno Aspect of Rheumatic Diseases

Duška Martinović

Interna klinika KB Split

21000 Split, Spinčićeva 1

Sažetak Sinovija zgloba inicijalno je mjesto imunskih zbivanja u reumatoidnom artritisu. Istraživanja na molekularnoj razini dala su nove informacije o kaskadi patofizioloških zbivanja u aficiranom zglobu. Na celularnu homeostazu utječu kako vanjski stimuli tako i supcelularna genska regulacija. Disregulacija signalnih molekula vodi staničnoj transformaciji i apoptozi. Modulacija apoptoze primjenom usmjerenih molekula pruža nove terapijske mogućnosti. Direktnim kontaktom sinovijalnih fibroblasta i T-limfocita dolazi do produkcije matriks-proteinaze, snažnih medijatora upale čija je produkcija ovisna o interleukinu 1 beta i tumor-nekrotizirajućem faktoru alfa. Nitritni oksidi i ciklooksigenaze također su inflamatorni medijatori koji se prekomjerno stvaraju u aficiranom sinoviju pod utjecajem istih kataboličkih citokina. Terapijski je cilj pokušaj moduliranja bolesti kako bi se spriječila progresivna destrukcija zgloba. Najpoznatiji iz ove skupine je metotreksat (Metrotreksat, PLIVA), zatim inhibitori tumor-nekrotizirajućeg faktora alfa, leflunomid i visoko specifični inhibitori ciklooksigenaze. Reumatski simptomi mogu prikriti kliničku sliku nekih drugih bolesti kao što su maligne bolesti, leukemije, limfomi, bolesti crijeva, hemokromatoza i hepatitis. Sarkoidoza i familijarna mediteranska groznica mogu se također prezentirati reumatskim simptomima. Zanimljivo je da reumatske manifestacije mogu biti i posljedica lijekova koji se rabe u liječenju autoimunskih bolesti.

Ključne riječi: artritis, sinovij, proteinaze, citokini, modulacija bolesti.

Summary Initial place of immuno-processes in rheumatoid arthritis is joint's synovia. Research on molecular level gives us new informations about pathophysiologic cascades in affected joint. Cellular homeostasis is influenced by external stimuli and subcellular gene-regulation. Disregulation of signal-molecules causes cellular transformation and apoptosis. Apoptosis modulation by application of directed molecules offers new therapeutic possibilities. Direct contact between sinovial fibroblasts and T-lymphocytes promotes production of matrix-protheinase which are strong mediators of inflammation and depend of inter-leukin 1 beta and tumor-necrotising factor (TNF) production. NO and cyclooxygenase are also inflammation mediators and are overproduced in affected synovia by some cathabolic cytokines. Therapeutic aim is an attempt to modulate disease and at the same time avoid progressive joint destruction. First drug to use was methotrexate and others are TNF-inhibitors alfa 1, leflunolide and high-specific cyclooxygenase inhibitors. Rheumatic symptoms could mask clinical picture of some other diseases like malignant diseases, leukemias, lymphomas, intestinal diseases, hemochromatosis and hepatitis. Sarkoidosis and familiar Mediterranean fever could also be presented by rheumatic symptoms. It is interesting that some rheumatic manifestations are the consequences of drugs used in the therapy of autoimmune diseases.

Key words: arthritis, synovium, proteinases, cytokines, diseases modulation

Bol i otok zgloba simptomi su ne samo upalnih reumatskih bolesti već i mnogih drugih sistemskih bolesti. Promjene koje se zbivaju u zglobu reumatskog bolesnika bitno su patofiziološki različite od ostalih promjena na zglobovima. Iako je reumatoidni artritis (RA) sistemski bolest čije su izvanzglobne manifestacije važne u preživljenju, promjene na zglobu su predmet pažnje zbog kronične boli i progresivne destrukcije zgloba. Progresivna upala odražava se u hiperplaziji sinoviocita uglavnom sinovijalnih fibroblasta s posljedičnom destrukcijom hrskavice i kosti. Molekularna biologija pruža nove mogućnosti sagledavanja patofizioloških zbivanja. Ključno je pitanje pokretača ovih procesa: radi li se o egzogenim

čimbenicima ili o poremećaju supcelularne genske regulacije (1). Celularna homeostaza ovisna je o različitim ekstracelularnim signalima, disregulacija na razini signalnih molekula rezultira staničnom transformacijom i apoptozom. Zanimljiv je kompleksni regulatorni mehanizam apoptoze u RA, sinoviociti ističu funkcionalni Fas-antigen važan za proliferaciju te bi Fasom posredovana apoptoza mogla imati ključnu ulogu u regresiji sinovijalne hiperplazije, takozvana apomodulacija (2). Ako je inflamacija rezultat poremećaja T-staničnog repertoara, na koji način regulirati taj poremećaj (3). Većina patofizioloških zbivanja u RA izravno je uključena u degradaciju hrskavice i kosti; do sada poznate terapijske metode još

ne mogu zaustaviti taj proces. Matriks-metaloproteinaze i cistein-proteinaze aktivni su medijatori zglobne destrukcije koji mogu razgraditi sve komponente hrskavice, kosti i vezivnog tkiva (4). Direktnim kontaktom T-stanica sa sinovijalnim fibroblastima dolazi do ekscesivne produkcije matriks-metaloproteinaza. Ova produkcija posredovana je za membranu vezanim interleukinom 1 beta i tumor-nekrotizirajućim faktorom alfa kao signalnim molekulama. Interleukin 16 nastao iz sinovijalnih fibroblasta privlači CD4+ limfocite u sinovij (5). Sinovij također ima sposobnost da skuplja B-limfocite nastale spontanom apoptozom, što može izazvati lokalnu i sistemsku hiperaktivnost B-limfocita (6). Pojačana regulacija proktonkogenog karakteristična je za stanice koje nakon transformacije pokazuju obilježja malignosti. Povišena razina regulacije proktonkogenog odražava se pojačanim metabolizmom stanica i sinovijalnom proliferacijom, što rezultira degradacijom matriksa i progresivnim rastom sinovija u susjednu hrskavicu i kost. Poticajni čimbenici koji iniciraju i perpetuiraju pojačanu regulaciju proktonkogenog uključuju različite viruse (7). U sinoviji RA nađena su dva virusa inače poznata kao odgovorna za staničnu transformaciju i razvoj tumora, to su Epstein-Barrov virus i citomegalovirus. Za proktonkogene je poznato da su uključeni i u regulaciju stvaranja matriks-metaloproteinaza.

U proces degradacije zgloba uključena je i plazminska proteinaza, koja može aktivirati matriks-proteinaze a također imati direktan proteolitički učinak (8). Nitritni oksid i prostaglandin E2 dva su polimorfna inflamatorna medijatora koja se prekomjerno proizvode u aficiranim zglobovima u RA. Poticajni izooblici sintetaze nitritnog oksida i ciklooksigenaze nalaze se u sinovijalnom tkivu i hrskavicama (9). Ovi inflamatorni medijatori imaju važnu ulogu u patogenetskom procesu koji podiže panus u RA a također mogu interferirati s homeostazom hrskavice u osteoartritisu. Različiti lijekovi: nesteroidni antireumatici, imunosupresivi i tetraciklini mogu prigušiti aktivnost nitritnih oksida i prostaglandina.

Pored etiološkog razjašnjenja, istraživanja molekularnih zbivanja otvaraju nova vrata terapijskim pokušajima. Od 1998. govori se o lijekovima koji modificiraju bolest i preveniraju nastanak erozija (10).

Najpoznatiji iz ove skupine je metotreksat (metotreksat, PLIVA), koji se danas i najčešće rabi premda mora biti reduciran u starijih osoba i onih s renalnom disfunkcijom. Zna se da utječe na redukciju klirensa kreatinina, povećava rizik od plućne toksičnosti u prethodno oboljelim plućima, dok primjena suplemenata folne kiseline može reducirati gastrointestinalnu i mukoznu toksičnost.

Saznanja o mehanizmu djelovanja metotreksata na imunoinflamatorne poremećaje značajno su porasla. Zanimljivo je da je antiinflamatorni učinak posredovan adenozinom koji pridonosi djelovanju metotreksata na citokine, inhibitore citokina i staničnu diferencijaciju (11).

Većina autora misli da je metotreksat učinkovitiji u politerapiji nego u monoterapiji. Dobar terapijski odgovor postiže se kombinacijom reducirane doze kortikosteroida, sulfosalazina i metotreksata, pojedini

autori daju prednost klorokinu pred kortikosteroidima (12).

Novosti u terapiji su visoko specifični inhibitori ciklooksigenaze 2 - glavnog izvora prostaglandina u inflamatornim reakcijama gdje ne dolazi do inhibicije ciklooksigenaze 1 za koju se smatra da ima određene protektivne funkcije prostaglandina (citoprotekcija želučane sluznice). Noviji je lijek i leflunomid koji je kao inhibitor pirimidinske sinteze visoko djelotvoran u RA, a toksičnost je slična onoj metotreksata. Nova supstancija u terapiji su inhibitori tumor-nekrotizirajućeg faktora (TNF) alfa, kataboličkog citokina prisutnog u sinovijalnom reumatskom tkivu, značajnog u inflamaciji i destrukciji. Aktivnost ovog citokina može biti inhibirana specifičnim monoklonalnim protutijelima ili proteinima - produktima genskog inženjeringa koji posjeduju humane receptore za TNF alfa (13). Novi biološki agensi izrazito dobar učinak pokazuju u kombinaciji s metotreksatom, dok njihova visoka cijena svakako otežava terapijsku primjenu. Istraživanja pokušavaju definirati indikaciju, učinak i toksičnost ovih lijekova.

U kontaktu s bolesnikom koji prezentira mišićno-skeletne tegobe važno je znati da one nisu uvijek znak samo upalnih reumatskih bolesti već i drugih sistemnih bolesti.

U širokom spektru hematoloških poremećaja reumatske manifestacije mogu biti prvi znak malignosti. One su posljedica direktne invazije malignim stanicama ili se javljaju u sklopu paraneoplastičnog sindroma. U leukemiji se može javiti sinovitis koji simulira različite reumatske sindrome. U djece i leukemije i limfomi mogu direktno zahvatiti sinovij imitirajući juvenilni ili adultni RA. Akutna i kronična leukemija mogu jednako biti odgovorne kako za monoartritis tako i za poliartritis (14). Drži se da je prosječno trajanje artritisa koji prethodi leukemiji odraslih oko 3,5 mjeseci, često je nalik reaktivnom artritisu, zahvaća asimetrično velike zglobove i javlja se bol u donjem dijelu leđa. U paraneoplastičnom sindromu bol nije proporcionalna fizikalnom nalazu, uočljivi su znakovi osteopenije i litičkih lezija te slab odgovor na anti-reumatike. Zanimljivo je da sindrom velikih granuliranih limfocita može imitirati kliničku sliku Feltyjeva sindroma, varijante RA (15).

Poznato je da je artritis često udružen s upalnom bolešću crijeva. Artritis donjih udova, sakroileitis i spondilitis javljaju se u 20% bolesnika s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom. Crijevna infekcija sa sojem *Salmonella* ili *Yersinia* može inicirati reaktivni artritis. Borelijske i klamidijske DNK često se nalaze u sinovijalnoj tekućini ili membrani bolesnika s oligoartritisom, što je izuzetno rijetko za jersinijsku DNK (16). Za Whippleovu bolest etiološki se veže gram-pozitivni aktinomicet *Tropheryma whippelii*. Iako se radi o multisistemskoj bolesti, sluznica tankog crijeva je uvijek seriozno zahvaćena i redovit je simptom abdominalna bol. Najčešće slični reaktivnom artritisu, ali se može manifestirati kao trombocitopenička purpura, kronični juvenilni artritis, izolirana slabost mišića, kvadrupareza ili nejasno

febrilno stanje. Poliartritis koji se javlja obično je simetričan premda može biti zahvaćen aksijalni skelet i sakroilijakalni zglobovi (17). U hereditarnoj hemokromatozi, autosomno-recesivnoj bolesti s povećanom apsorpcijom i odlaganjem željeza u organima, javljaju se promjene na drugom i trećem metakarpofalangealnom zglobovima koje mogu izgledati kao početni RA (18).

Simptomi artritisa prisutni su i u različitim oblicima hepatitisa. Poliartritis koji najčešće zahvaća male zglobove prstiju javlja se prije žutice u hepatitisu B. U oko 40% bolesnika dolazi do izbijanja osipa vjerojatno prouzročene cirkulirajućim imunokompleksima iako nije isključen ni direktni citopatogeni učinak DNK virusa (19). U etiologiji hepatitisa C je jednostruko savijeni RNK virus koji je hepatotropan i limfotropan. Zahvaćenost limfoidnih tkiva može inicirati B-staničnu proliferaciju i produkciju imunskih kompleksa. U hepatitisu C javljaju se različiti humoralni autoimunosni odgovori; reumatoidni faktor otkriva se u 76% bolesnika; antinuklearni faktor u 22%; krioglobulini u 36% slučajeva. Klinička slika reumatskih simptoma u hepatitisu C najčešće se manifestira kao miješana krioglobulinemija: purpurom, artralgijskim i općom slabošću (20).

Primarna bilijarna ciroza često je povezana sa sicca sindromom, artritismom i autoimunskim tiroiditisom (21). Za vrijeme hereditarnih febrilnih sindroma koji uključuju i familijarnu mediteransku groznicu javljaju se artralgijske uz česte promjene na koži, limfadenopatiju i bol u trbuhu. Serumski imunoglobulin D povišen je za vrijeme ataka febriliteta, što pridonosi potvrdi dijagnoze (22).

Granulomatозна upala kao što je sarkoidoza također se može prezentirati artralgijskim. Zanimljivo je da je sarkoidoza dugo smatrana infektivnom bolešću te je u tom smjeru razmatrana mikobakterija i humani herpes virus (8). Česta povezanost s varijantnom imunodeficijencijom nametnula je spekulaciju da bi defekt u T-limfocitima mogao biti uzrokom ovih bolesti (23).

Povećana uporaba bioloških terapeutika povlači za sobom mišićno-koštane nuspojave. Simptomi slični serumskoj bolesti mogu se javiti kod primjene streptokinaze. Novi biološki pripravci u liječenju autoimunskih bolesti mogu inducirati drugu autoimunsku bolest ili mišićno-zglobne simptome. Terapija interferonom alfa može prouzročiti inflamatorni poliartritis (24). Primjena monoklonalnih protutijela na tumor-nekrotizirajući faktor alfa u RA može potaknuti nastanak protutijela na nukleus stanice i DNK, što može izazvati novu autoimunsku bolest (25).

U sinoviju reumatskog bolesnika dolazi do brojnih imunskih reakcija. Njihovo prepoznavanje omogućava primjenu terapeutika koji će blokiranjem pojedinih puteva spriječiti daljnju agresiju na hrskavicu i kost.

Pojava reumatskih simptoma u širokom spektru bolesti koje ne pripadaju skupini autoimunskih bolesti, kao i pri primjeni lijekova koji alteriraju imunski sustav pruža nov aspekt patofiziologije ovih zbivanja. Razumijevanje ovih procesa važno je kliničaru ne samo u postavljanju dijagnoze već i u terapijskoj odluci.

Literatura

1. KLIMIUK PA, GORONZY JJ, BJORNSSON J, BECKENBAUGH RD, WEYAND CM. Tissue cytokine patterns distinguish variants of rheumatoid synovitis. *Am J Pathol* 1997;151:1311-19.
2. GAY S, GAY RE, KOOPMAN WJ. Molecular and cellular mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis: two cellular mechanisms explain joint destruction? *Ann Rheum Dis* 1993;52:S39-S47.
3. EVANS CH, WHALEN JD, GHIVIZZANI SC, ROBBINS PD. Gene therapy in autoimmune disease. *Ann Rheum Dis* 1998;57: 127.
4. R, SORSA T, KONTTINEN YT, DING Y, SUTINEN M, VISSA H, et al. Matrix metalloproteinase-8 is expressed in rheumatoid synovial fibroblasts and endothelial cells: regulation by tumor necrosis factor - alfa and doxycycline. *J Biol Chem* 1997;272:31504-9.
5. FRANZ JK, KOLB SA, HUMMEL KM, LAHRTZ F, NEIDHART M, AICHER WK, et al. Interleukin-16, produced by synovial fibroblasts, mediates chemoattraction for CD4+ T lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* 1998;28: 2661-71.
6. SHIMAOKA Y, ATTREP JF, HIRANO T, ISHIHARA K, SUZUKI R, TOYOSAKI T, et al. Nurse like cells from bone marrow and synovium of patients with rheumatoid arthritis promote survival and enhance function of human B cells. *J Clin Invest* 1998;102: 606-18
7. MOUSAVI-JAZI M, BOSTROM L, LOVMARK C, LINDE A, BRYTING M, SUNDQUIST V-A. Infrequent detection of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus DNA in synovial membrane of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:623-8.
8. MATUCCI CERINIC M, GENERINI S, PARTSCH G, PIGNONE A, DINI G, KONTTINEN YJ, DEL ROSSO M. Synovial cells from osteoarthritis and rheumatoid arthritis produce plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor-1 and display u-PA receptors on their surface. *Life Sci* 1998;63:441-53.
9. WU KK. Inducible cyclooxygenase and nitric oxide synthetase. *Adv Pharmacol* 1995; 33: 179-201
10. Van de PUTTE LBA, Van GESTEL AM, Van RIEL PLCM. Early treatment of rheumatoid arthritis: rational, evidence and implication. *Ann Rheum Dis* 1998;57:511-2.
11. CRONSTEIN BN. The mechanism of action of metotrexate. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;1: 4159-68.
12. VERHOEVEN AC, BOERS M, TUGWELL P. Combination therapy in rheumatoid arthritis: in updated systematic

- review. *Br J Rheumatol* 1998;37:612-9.
13. LORENZ HM, KALDEN JR. Biological drugs in rheumatoid arthritis: which ones could be used in combination? *Bio-Drugs* 1998; 41:1257-62.
 14. RENNIE JAN, AUCHTERLONIE IA. Rheumatic manifestation of the leukemias and graft versus host disease. *Baillieres Clin Rheumatol* 1991; 5: 231-51.
 15. LOUGHRAN TP Jr. Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood* 1993; 82: 1-14.
 16. FOMBERSTEIN B, YERRA N, PITCHUMONI CS. Rheumatologic complication of gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1090-103.
 17. SIEPER J, BRAUN J. Pathogenesis of spondyloarthropathies: persistent bacterial antigen, autoimmunity or both? *Arthritis Rheum* 1995; 39: 1547-54.
 18. GOTTSCHALK R, NEECK G, WIGAND R, VOGTHER B, KALTWASER JP. Hemochromatic arthropathy - an early manifestation of genetic hemochromatosis. *Z Rheumatol* 1997; 56:156-2.
 19. DUFFY J. Arthritis and hepatitis. *Bull Rheum Dis* 1998; 47: 1-5.
 20. MERTENS JC, RONDAY HK, MASCLÉE AA, BREDVELD FC. Rheumatic manifestation of hepatitis C virus infection. *Neth J Med* 1997;51: 225- 227.
 21. ZUKOWSKI TH, JORGENSEN RA, DICKSON ER, LINDOR KD. Autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis: response to ursodeoxycholic acid therapy. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 958-61.
 22. DRENTH JP, HAGSMA CJ, van der MEER JW. Hypergammaglobulinaemia D and periodic fever syndrome: the clinical spectrum in a series of 50 patients. *International Hyper-IgD study group. Medicine (Baltimore)* 1994; 73:133-44.
 23. PETERSSON T. Rheumatic features of sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 73-78.
 24. NESHER G, RUCHLEMER R. Alpha-interferon induced arthritis: clinical presentation and prevention. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27: 360-65.
 25. RANKIN ECC, CHOY EHS, KASSIMOS D, KINGSLEY GH, SOPWITH AM, SEBERG DA, et al. The therapeutic effects of an engineered human anti-tumor necrosis factor alpha antibody CDP571 in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 334-42.