

29. Насонов Е. Л. Клинические рекомендации. Ревматология // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 286 с.

30. Фисенко В. Подагрический артрит: патогенез и принципы действия лекарственных средств // Врач. 2006. № 14. С.3-7.

ACTUALITĂȚI ÎN ETIOPATOGENIA SPONDILITEI ANCHILOZANTE CU MANIFESTĂRI OCULARE

Gabriela Șoric

Catedra Medicină Internă nr.1 a FR și SC a USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The actualities in the etiology and in the pathway of the ankylosing spondylitis with the ophthalmic manifestations

In our days the ankylosing spondylitis is considered a pluryfactorial disease with the implication of more factors: genetic (the HLA-B27 antigen is determined in the 90-95% of the patients), immunopathologic (the data which confirm the activity of the humoral system in the AS represent the increased level of the immunoglobulins, predominantly IgG and IgA detected in the blood serum and/or in the synovial liquid of the patients with AS) and infectious (the viral and bacteria antigens). The interrelation of these factors determines the pathway of the AS and of the ophthalmic involving.

Rezumat

În prezent, spondilita anchilozantă se consideră o maladie plurifactorială ce implică factori genetici (antigenul HLA-B27 este determinat la 90-95% din spondilitici), imonopatologici (date ce confirmă activitatea sistemului umoral al imunității în SA este nivelul crescut al imunoglobulinelor, predominant IgG și IgA depistate în serul sanguin și/sau în lichidul sinovial al pacienților cu SA) și celor infecțioși (antigeni virali și bacterieni). Interrelația acestor factori determina patogenia SA și al afectărilor oculare.

Spondilita anchilozantă (SA) este o afecțiune inflamatorie cronică de etiologie incomplet cunoscută, definită prin afectarea continuă a țesuturilor coloanei vertebrale, articulațiilor sacroiliace, [1,9] uneori cu o importantă implicare a articulațiilor periferice, entezelor și cu manifestări extrascheletice (implicare oculară, cardiacă, pulmonară, neurologică și renală) [2,3].

Etiologia spondilitei anchilozante, la momentul actual, este încă incomplet elucidată. După părerea mai multor savanți, par a fi implicate mecanismele mediate imun, dovada fiind puternica asociere a statusurilor imunopatologice limfocitare, niveluri serice crescute de IgA și a reactanților de fază acută, cum ar fi proteina C reactivă, fibrinogenul, acizii sialici etc., precum și tabloul histopatologic inflamator al afecțiunii. [5,6,7]

Cercetările din ultimii ani în domeniile geneticii umane și impactului complexului major de histocompatibilitate prin asocierea subtipurilor HLA-B27, cât și modificările la nivelul biologiei moleculare au înregistrat un progres substanțial în elucidarea etiologiei SA. [18,19,20] Cu toate acestea problema factorilor etiologici, a diagnosticului precoce, a criteriilor de evoluție și prognostic își păstrează actualitatea și argumentează necesitatea cercetării științifice în acest domeniu în vederea influenței și corelării acestor factori cu afectările extra-articulare și în special cu cele oculare.

În prezent, spondilita anchilozantă se consideră o maladie plurifactorială ce implică factori genetici, imonopatologici și celor infecțioși. [6,7,8,11,]

Factorii genetici

Caracterul familial al SA a fost confirmat de numeroase studii epidemiologice, relevând o incidență mai mare a bolii la rudele bolnavilor cu SA. [16,17,18]

La momentul actual este cunoscut faptul că factorii genetici joacă un rol important în apariția bolii. În sursele de literatură de specialitate este descris că antigenul HLA-B27 este determinat la 90-95% dintre pacienți, în unele studii aceste valori ating nivele 100% pacienți și 20-30% la rudele de gradul I al acestor pacienți, în timp ce incidența HLA-B27 în populația generală atinge rata de aproximativ 8-12% de cazuri. Actualmente este confirmat faptul că 13,6% din subiecții HLA-B27 pozitivi fac una din maladiile grupului SpA. [15,19]

Studiile familiale au relevat că alături de markerul HLA-B27 și subtipurile sale, există o contribuție adițională a factorilor genetici. La gemenii monoziгоți concordanța pentru boală este de 63% [21] și chiar de 75% după alte studii [22] în contrast cu doar 12,5% la dizigoți, rată care se dublează la gemenii dizigoți HLA-B27 pozitivi.

Grupul HLA-B27 este constituit din 31 de variante de alele. Frecvența subtipurilor variază în dependență de etnie. HLA-B2705 și HLA-B2702 sunt cele mai frecvente în populația caucaziană, HLA-B2705 se regăsește la 90% din originari ai Europei de Est. Studii recente demonstrează asocierea strictă cu SA al alelelor HLA-B2705, B2701, B2702, B2703, B2704, B2707 și B2708. Alelele HLA-B2706 și HLA-B2709 nu sunt asociate maladiei. [20,23]

Actualmente a fost demonstrată semnificația HLA-B60 cu creșterea susceptibilității de SA la pacienții HLA-B27 pozitivi și negativi. [23,25,26]

Polimorfismul promotorului TNF-alfa și genei IL-1 pare a fi mai fidel legată de susceptibilitatea pentru boală. Alelele microsatele ale IL-10 au de asemenea funcție protectoare, cu excepția IL-10 G8 care marchează tendința către spondiloartropatii [25]

S-a discutat participarea polimorfismului genei CYP2D6 [26,40] neprobată însă de studii ulterioare. [24]

Analiza genomului a identificat regiuni de susceptibilitate la nivelul cromozomilor 1p, 2q, 6p, 9q, 10q, 16q, 19q.[11,18,26]

La sfârșitul anului 2007, cercetătorii britanici de la Wellcome Trust au reușit să identifice două gene noi, care au un rol semnificativ în apariția bolii. Aceste gene sunt: ARTS1 și IL23R. Această descoperire este foarte importantă și poate conduce la apariția unor medicamente noi, mult mai eficiente, decât cele existente până în momentul de față.[29,30,31]

Factorii infecțioși

Rolul factorilor infecțioși în etiologia SA nu este de subapreciat. Autorii îi redau importanță majoră unui set divers de antigeni atât virali, cât și bacterieni.[11,21]

Unii cercetători susțin ipoteza peptidelor artritigene ca evenimente-trigger în patogenia spondilitei anchilozante - în care s-a relevat prezența ADN, ARN și proteinelor bacteriene la nivelul articulațiilor afectate.

Numeroase studii au stabilit corelația între SA și forme subclinice ale bolilor inflamatorii intestinale, ca și intervenția florei rezidente intestinale reprezentată de enterobacterii, specii de Bacteriodes și chiar bifidobacterii. [21]

Actualmente este susținută ipoteza implicării Chlamidia trachomatis în declanșarea SA, dar în studiile efectuate acest agent patogen a fost depistat rar.

Mai multe studii au prezentat implicarea Klebsiella pneumoniae în etiologia SA, având ca dovadă existența nivelurilor serice crescute ale anticorpilor IgG și IgA anti polizaharide aparținând Klebsiella pneumoniae la pacienții cu SA. Aceste opinii sunt contraversate existând cercetări care nu au relevat nici o prevalență a Klebsiella pneumoniae la bolnavii cu SA în raport cu cei suferinzi de alte maladii reumatice sau cu indivizii sănătoși. [41]

Factorii imunologici

Cercetările statutului imunopatologic ale pacienților cu SA au identificat niveluri reduse ale limfocitelor T, dar cu reactivitate crescută în secreția citokinelor proinflamatorii: TNF-alfa și interferon γ la pacienții cu SA. La subiecții sănătoși HLA-B27 pozitivi s-a identificat hiperactivitatea TNF-alfa a limfocitelor CD2, CD4 fără dereglarea numărului, comparativ cu

subiecții HLA-B27 negativi. Însă actualmente s-a confirmat existența producției de IL 10 de către limfocitele T CD8+ la pacienții cu SA. Acestea sunt explicate parțial de existența unor polimorfisme genetice interesând gena TNF-alfa.[11,40]

Date ce confirmă activitatea sistemului umoral al imunității în SA este nivelul crescut al imunoglobulinelor, predominant IgG și IgA depistate în serul sanguin și/sau în lichidul sinovial al pacienților cu SA. Unele cercetări, însă demonstrează niveluri scăzute de IgA la pacienții cu SA. Pe de altă parte s-a stabilit o interrelație a nivelului sporit al IgG și IgA cu prezența antigenului HLA-B27. [9,11,25] Totuși, se consideră că nivelele crescute a IgA pot avea rol trigger în declanșarea unei reacții imune hiperergice din cadrul afectării articulare, provocând lansarea procesului autoimun sistemic. Însă, nu există studii care ar prezenta dependența declanșării procesului autoimun și exprimării afectărilor oftalmologice corelate cu nivelele serice ale imunoglobulinelor. Pe de altă parte toate studiile existente cercetează doar nivelul IgA serice, ca și o imunoglobulină secretorie implicată în manifestările imunopatologice ale mucoaselor, dar omit rolul altor imunoglobuline cum ar fi IgM și IgG. Dar se cunoaște rolul important a lor în procesele autoimune sistemice și declanșarea procesului de neoangiogeneză. Anume aceasta a indus interesul nostru în cercetarea tuturor tipurilor de Ig (A, M și G).

Patogenia spondilitei anchilozante

Cecetările experimentale și clinice au dovedit importanța sistemului imun în declanșarea SA. În acest sens au fost efectuate un șir de studii privind implicarea limfocitelor T și B. Datele privind implicarea limfocitelor B în declanșarea maladiei sunt contradictorii. Unele cercetări relevă o cantitate mărită de celule B în sângele periferic al bolnavilor, pecând altele constată un nivel normal al celulelor B în SA. [34,35]

Datele privind concentrația diferitor celule T la pacienții cu SA diferă de la un autor la altul. Studii efectuate în această direcție au relevat nivele scăzute de celule T-supresor în sângele periferic al pacienților cu SA în raport cu cei sănătoși, cu nivel normal sau mărit al celulelor T-helper. Alte studii nu au evidențiat astfel de diferențe. [36,37]

Există teorii ce explică rolul antigenului HLA-B27 în patogeniza SA. Conform teoriei „receptorului”, sau după alți autori teoria „peptidei artritogene” antigenul HLA-B27 servește ca receptor pentru antigenii microbieni. Se consideră că în momentul cuplării antigenului HLA-B27 cu antigenul microbial, ultimul înlocuiește β 2-microglobulina care intră în componența antigenul HLA-B27, ceea ce conduce la lezarea moleculei HLA-B27. [27]Ulterior are loc dereglarea funcției limfocitelor T citotoxice în procesul răspunsului imun la infecția intracelulară, ceea ce contribuie la persistența ei. Răspunsul artritogen poate fi bazat pe cuplarea proteinelor microbiene cu HLA-B27 și cu prezentarea lor ulterioară limfocitelor T CD8+cu proprietăți citotoxice.[36,38]

Potrivit teoriei „mimicrii moleculare” antigenul bacterian în complex cu o altă moleculă HLA poate avea proprietăți comune cu HLA-B27 și poate fi recunoscută de către limfocitele T citotoxice sau poate scădea reacția imună către peptidul ce provoacă boala (fenomenul toleranței imune). S-a constatat că indivizii HLA-B27 pozitivi, prezintă o variabilitate în abilitatea de a prezenta peptidele limfocitelor T citotoxice autoreactive. [5] Este susținută părerea că moleculele solubile HLA pot inhiba activitatea limfocitelor TCD8+, iar prevalarea CD4+.declanșează boala. În plus ele pot bloca antigenii HLA clasei I. [9,10,15]

Autorii teoriei genetice susțin că gena ce codifică HLA-B27 este cuplată cu alte gene, combinarea cărora determină susceptibilitatea individului către boală sau către unele manifestări clinice ale acestea. Aceste păreri sunt susținute prin stabilirea corelațiilor directe între HLA-B27 cu sacroileita și iridociclita. [6,7]

Studii recente au demonstrat existența unei corelații între activitatea afecțiunii și grosimea sinoviei, vascularizarea și gradul infiltrării ei cu macrofagice, în special cu tipul de celule macrofagice CD163+ și polimorfonucleare neutrofile. Macrofagele CD163+ participă la creșterea nivelului TNF-alfa și produc receptor CD163 solubil, care indică cu nivelul de activare celulară și poate fi analizat și în ser.[7,27]

La nivelul membranei sinoviale au fost identificate TLR 2 și 4, care leagă componenți antigenici ai bacteriilor Gram(-), considerați patogenici pentru răspunsul imun primar al inflamației articulare. Studii etiopatogenetice au demonstrat prezența în lichidul sinovial al metaloproteazelor matriceale și inhibitorii tisulari ai acestora, exprimarea cărora, în special MMP-2, MMP-3 și MMP-9 au corelat cu parametrii activității procesului artritic.[27,28]

Există păreri conform cărora limfocitele Th17 sunt asociate patogenic SA, susținute prin creșterea nivelului IL-21 și IL-23 ceea ce reflectă o hiperactivitate a Th17, dar fără o oarecare corelație cu clinica SA, având rol major în artrita psoriazică. Pe de altă parte nivelul ascensionat al factorului de creștere endotelial (VEGF) în lichidul sinovial concomitent cu nivelul de vascularizație al sinovialei și cu gradul de activitate al bolii determină producția crescută de MMP cu agravarea leziunilor destructive articulare.[29,33,34]

Procesul inflamator cronic din SA este localizat atât scheletal cu infiltrarea inflamatorie predominantă a fibrocartilajului și osului subcondral, cât și extrascheletal. [12,13,14] Fibrocartilajul entezeal este ținta predilectă a ripostei imune, ca și cartilajul situat la interfața cu osul. Inflamația entezelor se caracterizează prin edem, infiltrat inflamator cu limfocite TCD8+, TCD4+ și macrofage. Rezultatul procesului inflamator este distrucția fibrocartilajului și formarea ulterioară de spiculi osoși. [1,3,5]

La nivel vertebral procesul inflamator este localizat în zona de inserție a inelului fibros al discului intervertebral pe marginea corpului vertebral și este urmat de erodarea marginilor corpului vertebral, ce va duce, ulterior la pierderea concavității corpului vertebral cu apariția vertebrelor pătrate. Inelul fibros se va osifica ulterior creându-se punți osoase intervertebrale, numite sindesmofite. [2,4,6,20]

Articulația sacroiliacă este afectată precoce de procesul inflamator, iar infiltrarea țesutului subcondral cu macrofage, limfocite, plasmocite va contribui la erodarea cartilajului inițial iliac, apoi celui sacrat. Studiile imunohistochimice realizate pe biopsii ale articulațiilor sacroiliace au demonstrat prezența unui infiltrat inflamator cu limfocite T CD4+, T CD8+, macrofage și nivele crescute de ARNm pentru TNF-alfa. Procesul este urmat de osteoscleroză subcondrală și în final anchiloză articulară.[1,3,20]

Conform datelor unor autori, în SA produsele limfocitelor B – imunoglobulinele, se găsesc în sânge în cantități crescute. Aceasta se referă preponderent la IgA. În ceea ce privește concentrația IgG există păreri contraversate. Unii autori au raportat scăderea concentrației lor, alții prezintă date despre menținerea unui nivel normal al IgG, dar există publicații ce demonstrează hipoimunoglobulinemie selectivă de IgG. În afară de aceasta, tot mai puțini cercetători remarcă hiperglobulinemie în caz de SA. Totuși, starea statusului imun la bolnavii cu SA rămâne neelucidată definitiv. [7,27]

Determinarea complexelor imune circulante (CIC) în sânge în ultimul timp este folosită foarte des. Dar CIC formate în organism pot provoca reacții patologice prin fixarea lor la nivelul diferitor țesuturi cu ulterioara activare a complementului și inducerea reacției inflamatorii.

În afară de lezarea țesuturilor, CIC influențează sistemul de reglare imunologică, ce conduce la tulburări în populația T- și B-limfocite. Însă, ca și în cazul imunoglobulinelor, nu există o părere unică în privința CIC și evoluției nivelului lor în sânge în cadrul SA. [34]

Implicații etiopatogenetice ale afectărilor oculare din spondilita anchilozantă

Interesarea oculară din SA se traduce cel mai frecvent printr-o uveită acută anterioară (UAA), survenintă la 25-40% din pacienți la un moment dat în evoluția bolii. Studii populaționale au arătat faptul că în America de Nord și Europa de Vest până la 95% din pacienți cu SA și uveită anterioară sunt HLA-B27 pozitivi și aproximativ 50-60% din toți pacienții cu UAA izolată sunt pozitivi pentru același antigen. [8, 44]

Cercetările genetice populaționale au stabilit că HLA-B27 are un risc genetic de declanșare a procesului patologic numai de 16%, pe când pentru genele CMH valoarea alcătuieste 50%, ceea ce demonstrează existența genelor suplimentare ce predispun la dezvoltarea maladiei. Astfel, unele studii au demonstrat implicarea genei-MICA, situată pe brațul scurt al cromosomului 6, lângă locusul B și are un înalt polimorfism. Această genă este

depistată frecvent atât la pacienții cu UAA HLA-B27 pozitivi cât și la HLA-B27 negativi, dar și la pacienții cu colită ulcerosă și psoriasis. [10]

Recent, o scanare a genomului a fost efectuată pentru UAA. Cea mai semnificativă corelație a fost găsită la locusul HLA, și anume a clasei I, care implică determinantele A, B, C, dar și alte două regiuni diferite de HLA, așa numitele non-HLA – cromosomul 1q25-1q31 și 9p21-9p24 au o corelație cu UAA. Aceste date au fost comparate direct cu scanarea genomului pentru SA. În urma acestor cercetări s-a stabilit că regiunea brațului scurt al cromosomului 9 a fost mult mai puternică pentru UAA decât pentru SA. Aceasta poate fi prima identificare a unui locus specific pentru uveite. [15,16]

Au fost presupuse și alte asocieri între UAA și HLA-DRB1*08, dar a fost contraversată de alte studii ulterioare, care au prezentat rolul minor al clasei II ai CMH. [27]

Actualmente, este discutat rolul genei NOD-2 în patogenia SpA și afectarea oculară. Se presupune că gena este supusă mutației la pacienții cu SpA cu manifestări sistemice și poate fi implicată în inițierea inflamației uveale, însă date certe la moment nu sunt obținute. [10]

Câteva direcții de investigare au fost efectuate pentru a demonstra mecanismele patogenetice ale inflamației uveale. Acestea au implicat examinarea celulelor sanguine periferice, analiza proteinelor în ser și analiza celulelor și proteinelor din umoarea apoasă/vitroasă oculară la pacienții cu uveite, în momentul inflamației active. În rezultatul studiilor s-a obținut nivele crescute de citokine inflamatorii în ser – IL-2, INF- γ , IL-8 și MIF (migration inhibitory factor), în umoarea apoasă – IL-2, INF- γ , IL-12 și MIF, iar în corpul vitros – IL-2 și MIF. [20,30,31,40] Pe lângă citokinele inflamatorii în patogeneza uveitelor au fost implicate unele chemokine, cum ar fi interferonul γ cu proteina inductibilă IP-10. Mai mult ca atât, citokina reglatoare, conform acestor studii, IL-10 a fost scăzută în umoarea apoasă la pacienții cu uveită. [32]

Accesibilitatea anticorpilor monoclonali au declanșat câteva studii care au demonstrat prezența limfocitelor T în umoarea apoasă, cu un număr mai elevat de CD4+ comparativ cu CD8+, care au corelat cu activitatea maladiei. Tehnici mai sofisticate au confirmat aceste observații anterioare și au demonstrat că majoritatea limfocitelor T din umoarea apoasă au exprimat markeri „de memorie” la antigenul FAS-prim (Functional Apoptosis System), care este implicat în apoptoză. [42,43]

Cronicizarea procesului inflamator ocular și recidivele ar fi explicate prin persistența îndelungată a limfocitelor T și B în cristalin, corpul ciliar, coroidă și corneea. Aceasta are loc prin trei mecanisme probabile:

- instalarea unui răspuns anamnestic la întâlnirea cu antigenii microorganismul care a produs în trecut un răspuns imun.
- activarea nespecifică a celulelor B intraoculare, ca rezultat la stimularea sistemului imun umoral și hiperproducția imunoglobulinelor.
- reacție inflamatorie autoimună intraoculară ca urmare al mimicii moleculare (chlamidii, yersinii, clebsielle) mediate umoral prin imunoglobuline specifice și formarea CIC.

Picul cercetărilor a fost odată cu obținerea S-antigenului, proteina cu masa moleculară de 55000 daltoni, ce conține o mică cantitate de fosfolipide. Administrarea S-antigenului pe modele animale a provocat inflamație oculară, numită uveită autoimună experimentală. Un alt antigen uveitogen este interfotoreceptorul proteic retinoid-conjugat, obținut de către B. Wiggert. I. Gery și coaut. În studiile acestui receptor s-a demonstrat proprietățile uveitogene ale lui. [43]

Pe de altă parte M. D. de Smet și coaut. au analizat determinantele peptidice al S-antigenului uman, care participă la răspunsul T celular la pacienții cu UAA. Ei au demonstrat că celulele T ale acestor pacienți reacționează la un ansamblu limitat de peptide imunodominante al S-antigenului cu declanșarea unui răspuns imunopatologic umoral hiperergic non-controlabil prin IgA, dar nu au fost cercetate IgG și IgM. [43]

Un rol important în dezvoltarea reacțiilor imune produse de acești antigeni o au celulele limfocitare T. C. Chang și coaut. au confirmat că în faza inițială al uveitei autoimune experimentale apar T CD4+, ulterior predomină T CD8+ cu proprietate citotoxică. Același tablou

a fost observat și la oameni, dar cu un impact mai semnificativ din partea imunopatologiei umorale, considerate specifică organismului uman. [10]

Datele experimentelor au demonstrat că în procesul inflamator uveal sunt implicate și chemokinele, mai ales MIP-1 α (proteina inflamatorie macrofagală) și MCP-1 (proteina chemoatractantă monocitară), expresia cărora, cum demonstrează U. Grane și coaut., corelează cu activitatea și progresarea maladie. [45]

Concluzie

În prezent, spondilita anchilozantă se consideră o maladie plurifactorială ce implică factori genetici, imonopatologici și infecțioși.

Însă în pofida tuturor succeselor obținute în cadrul aprecierii rolului factorilor genetici în etiologia SA, până azi nu se cunoaște impactul lor și în special al antigenului HLA-B27 în afectările sistemice din cadrul acestei patologii în deosebi al afectării oculare. Nu există date în literatură care ar prezenta implicarea HLA-B27 în prezentarea uveitelor anterioare sau posterioare, cât și aprecierea particularităților clinice corelative. Nu se cunoaște definitiv impactul procesului autoimun și imunopatologic sistemic asupra patologiei uveale din SA Rămâne neclar rolul altor imunoglobuline decât IgA în mecanismul menținerii afectărilor aculare și expresiei gravității lor. La fel nu s-a apreciat impactul activității sindromului inflamator articular sistemic și al CIC înrulați în procesul autoimun sistemic.

Bibliografie

1. El Maghraoui A, Bahiri R, Bezza A, Guedira N. Cervical spine involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheum* 2003; 22:94-8).
2. Haywood KL, Garratt AM, Dawes PT. (2005) Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review. *Rheumatology* 44:577–86.
3. Van der Heijde D, Dougados M, Davis J, et al. (2005) Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group/Spondylitis Association of America recommendations for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 52:386–94.
4. Robertson LP and Davis MJ. (2004) A longitudinal study of disease activity and functional status in a hospital cohort of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 43:1565–8.
5. Carding S.R., Egan P.J. «?? T cells: functional plasticity and heterogeneity.» *Nat. Rev. Immunol.* Vol. 2 (No. 5): 336–345, 2002.
6. Das G., Sheridan S., Janeway C.A. Jr. «The source of early IFN–gamma that plays a role in Th1 priming.» *J. Immunol.* Vol. 167 (No. 4): 2004–2010, 2001.
7. Luthra-Guptasarma, M.; Singh, B.HLA-B27 lacking associated beta-2-microglobulin rearranges to auto-display or cross-display residues 169-181: a novel molecular mechanism for spondyloarthropathies. *FEBS Lett.* 575: 1-8, 2004.
8. Anterior uveitis. In: Opremcak EM, et al, eds. *Intraocular Inflammation and Uveitis. Basic and Clinical Science Course.* Singapore: American Academy of Ophthalmology; 2006:123-142.
9. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(Suppl. 3):iii8-iii18.
10. Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol.* 2005;50:364-388.
11. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:401-17.
12. Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis* 2005;64:659-63.
13. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52:1000-8.

14. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:569-78.
15. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23:61-6
16. Hamersma J, Cardon Lr, Bradbury L et al.: Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined? *Arthritis Rheum* 2001; 44: 13961400
17. Brown M. A, Laval S. H, Brophy S, Calin A: Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 883-6
18. Johnson G. C, Esposito L, Barratt B. J et al.: Haplotype tagging for the identification of common disease genes. *Nat Genet* 2001;29: 233-7.
19. Crane A. M, Bradbury L, David A et al.: NOD2 variants and spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2002, 45: In press.
20. J Zochling, D van der Heijde, M Dougados and J Braun - Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis - *Ann Rheum Dis* 2006; 65, 422-432
21. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al: Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA and the environment. In: *Arthritis Rheum*, 1997, 40:1823-6
22. Martnez-Bora J, Gonzales S, Lopez-Larrea C – Genetic factors predisposing to spondyloarthropathies. In: *Arthritis Rheum*, 2000, 43:485-92.
23. Brown M. A, B. P. Wordsworth, J. D Reveille, Genetics of ankylosing spondylitis, *Clin Exp Rheumatol* 2002< 20(Suppl. 28)>S43-S49.
24. Said-Nahal R, Miceli- Richard C, Gautreau C, et al – The role of HLA genes in familial spondyloarthritis: a comprehensive study of 70 multiplex families. In: *Ann Rheum Dis* 2002; 82:2061-2065.
25. Marker- Hermann E., Kaluza- Schiling W, Ruwaleit M, et al – Cytokine gene polymorphisms in early spondyloarthritis, 2002 EULAR Annual Congress of Rheumatology (in abstract), 0099.)
26. Miceli-Richard C, Zouali H, Lesage S, et al – Capsase recruitment domain 15 nucleotide – binding oligomerization domain 2 analyses in spondyloarthritis. In: *Arthritis Rheum* 2002 .46.)
27. Smith J.A., Marker-Hermann E., Colbert R.A. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006 ; 20 : 571-591
28. McGonagle D., McDermott M.F. A proposed classification of the immunological diseases *PLoS Med* 2006 ; 3 : e297
29. Wendling D. Interleukin 23: A key cytokine in chronic inflammatory disease *Joint Bone Spine* 2008 ; 75 (5) : 517-519
30. Zheng Y., Danilenko D.M., Valdez P., et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL23-induced dermal inflammation and acanthosis *Nature* 2007 ; 445 : 648-651
31. Layh-Schmitt G., Colbert R.A. The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis *Curr Opin Rheumatol* 2008 ; 20 : 392-397
32. Acosta-Rodriguez E.V., Napolitani G., Lanzavecchia A., et al. Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells *Nat Immunol* 2007 ; 8 : 942-949
33. Zheng Y., Valdez P.A., Danilenko D.M., et al. Interleukin-22 mediates early host defence against attaching and effacing bacterial pathogens *Nat Med* 2008 ; 14 : 282-289
34. Wendling D., Cedoz J.P., Racadot E., et al. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis *Joint Bone Spine* 2007 ; 74 : 304-305

35. Jandus C., Bioley G., Rivals J.P., et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 2307-2317
36. Singh R., Aggarwal A., Misra R. Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy *J Rheumatol* 2007 ; 34 : 2285-2290
37. Agarwal S., Misra R., Aggarwal A. Interleukin 17 levels are increased in juvenile idiopathic arthritis synovial fluid and induce synovial fibroblasts to produce proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 515-519
38. Rudwaleit M., Siebert S., Yin Z., et al. Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 : 36-42
39. Smith J.A., Barnes M.D., Hong D., et al. Gene expression analysis of macrophages derived from ankylosing spondylitis patients reveals interferon-gamma dysregulation *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 1640-1649
40. Gottlieb A.B., Menter A., Mendelsohn A., et al. Phase II, randomised, placebo-controlled study of CNTO1275, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in psoriatic arthritis *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 4310
41. Blankenberg-Sprekels SH, Fielder M, Feltkamp TE, Tiwana H, Wilson C, Ebringer AJ Antibodies to *Klebsiella pneumoniae* in Dutch patients with ankylosing spondylitis and acute anterior uveitis and to *Proteus mirabilis* in rheumatoid arthritis *Rheumatol.* 1998 Apr;25(4):743-7.
42. Кацнельсон Л. А., Танковский В. Э. Увеиты (клиника, лечение). М., 2003.
43. de Smet M. D., Bilar G., Mainigi S. Human S-antigen determinant recognition in uveitis // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001. Vol. 42. P. 3233-3238.
44. Fernandez-Melon J., Munoz-Fernandes S., Hidalgo V. et al. Uveitis as the initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies // *J. Rheumatol.* 2004. Vol. 31, N 3. P. 524-527.
45. Grane U., McKillop-Smith S., Wallace C. A. Expression of the chemokines MIP-1 alpha, MCP-1, and RANTES in experimental autoimmune uveitis // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001. Vol. 42. P. 1547-1552.

AXELE PRINCIPALE ÎN PATOGENIA ARTRITEI REACTIVE UROGENITALE

Gabriela Şoric, Liliana Groppa, Natalia Becheanu

Catedra Medicină Internă nr.1 a FR și SC USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The main axes in the pathway of the reactive urogenital arthritis

More trigger factors are known till this moment: the genetic factor (HLA B27, as well as there were proved the innate deficiencies of TLR 4 and NOD 2 as active actors in the host susceptibility to the infectious factors) and the infectious factor (the bacteria with the urogenital gait, described in the literature are *Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Micoplasma hominis*). The pathway of the urogenital variant of the reactive arthritis involves the cellular and humoral immunity disturbance with the hyperimmune response to the direct invasion of the microorganism antigens in the joint or to the extraarticular infection.

Rezumat

Axele principale în patogenia artritei reactive urogenitale. La momentul actual sunt descrise mai multe implicări trigger: factorul genetic (reprezentat de HLA B27, la fel sunt demonstrate deficiențele înnăscute ale TLR 4 și NOD2 ca participanți activi ai susceptibilității gazdei la factorii infecțioși) și factorul infecțios (bacteriile cu poartă de intrare urogenitală,