
Patogenetiska mekanismer vid reaktiv artrit

MARJATTA LEIRISALO-REPO

De viktigaste faktorerna vid uppkomsten av reaktiv artrit är infektion i en slemhinna, värdens försvarsmekanismer och genetiska faktorer. Det har visats att infekterande mikrober eller strukturer ur dem bevaras i organismen och cirkulerar en lång tid inneslutna i fagocyter och kommer så in i lederna. På basis av denna antigenspridning samt slaget och intensiteten av värdens immunsvar kan patienten från början vara symtomfri, få en kortvarig, lindrig artrit eller lida av en kronisk ledsjukdom. De mekanismer som reglerar denna inflammations natur och duration är likväl tämligen oklara.

En reaktiv artrit är en steril ledinflammation som uppkommer som komplikation till en infektion på annat håll i kroppen, som en "reaktion" på den [1]. Led/muskelsymtom är allmänhet vid olika virusinfektioner. Likaså kan ledsymtom och även artrit förekomma under penumokock- och meningokockinfektioner. Begreppet reaktiv artrit avgränsas dock i allmänhet så att det gäller ledkomplikationer efter bakterieinfektioner i tarmen och urogenitalområdet. För detta finns klara skäl, för symtomen och fynden vid de reaktiva artriterna som förekommer vid dessa infektioner är likartade. Patienterna kan ha typiska extraartikulära symtom (Tabell I) och patienterna kan ha en överrepresentation av HLA-B27. På senare tid har det även publicerats studier, enligt vilka också respiratoriska infektioner (i synnerhet grupp A β -hemolytisk streptokock och *Chlamydia pneumoniae*) kan vara förenade med reaktiva ledkomplikationer [2-4].

I tidigare undersökningar förekom faktorn HLA-B27 hos 70-80 procent av de patienter som led av reaktiv artrit. HLA-B27-positiva patienter hade en häftigare akut sjukdom och därtill extraartikulära inflammationssymtom [5]. För HLA-B27-positiva patienter var även långtidsprognosen sämre i fråga om ut-

vecklingen av spondylartropati [5, 6]. Ovan nämnda rapporter gäller patienter som remitterats till sjukhus. Enligt våra befolkningsundersökningar är betydelsen av HLA-B27 mindre vid uppkomsten av reaktiv artrit. I två av våra omfattande undersökningar fanns HLA-B27 bara hos ca. 30-40 procent av de patienter som fick artrit i anslutning till en salmonellaepidemi [7, 8]. Artriten hos dessa patienter var i allmänhet lindrig, och största delen av dem sökte inte läkare.

PATOGENESEN VID REAKTIV ARTRIT

Reaktiv artrit ansågs tidigare vara en steril immunologisk inflammation, där man inte påträffade hela bakterier eller bakteriebeståndsdelar i ledvätskan. Sedermera visade det sig emellertid, att man med immunhistokemiska

FÖRFATTAREN

Professor Marjatta Leirisalo-Repo är biträdande överläkare vid Helsingfors universitetssjukhus reumatologiska klinik.

TABELL I. *Typiska drag vid reaktiva artrit*

Utlösande infektion
Urogenitalregionen
– Chlamydia trachomatis
– Neisseria gonorrhoeae (?)
Tarmregionen
– Salmonella
– Shigella flexneri
– Yersinia enterocolitica, pseudotuberculosis
– Campylobacter
– Clostridium difficile (?)
Typ av artrit
– oligoartrit
– huvudsakligen nedre extremiteterna
– stora leder
– osymmetrisk
Extraartikulära drag
– ögoninflammation (konjunktivit, ibland irit)
– uretrit
– balanit, cervicit
– keratodermia blenorragica
– onykolys
– knölros
Sjukdomens duration i genomsnitt 3–6 månader

och immunfluorescensmetoder kunde finna antigena beståndsdelar av *Chlamydia trachomatis* [9, 10], *Yersinia* [11] eller *Salmonella* [12] i ledvätskan hos en del av patienterna. Därmed ut suddades gränsen mellan reaktiv och postinfektiv artrit. Med undantag av några tidiga rapporter om *Chlamydia*, har bakterieodlingar av ledvätska varit negativa, hur omsorgsfullt de än gjorts [11]. Det är alltså inte fråga om en septisk infektion. Nyare undersökningar har visat att *Chlamydia trachomatis* ändå förekommer levande i leder, även om den är nerkörd till sin funktion. Detta kan man sluta sig till, utom av förekomsten av DNA [13], också av att RNA kan påträffas i en led, i synnerhet i synovialmembranen [14], medan yttermembranprotein som är essentiellt för bakteriestrukturer (OMP) påträffas mycket sparsamt [15]. Beträffande tarmpatogener rapporterades länge bara att lipopolysackarid från bakterieväggar (LPS) påvisats i leder [11, 12]. Nyligen har dock även DNA av åtminstone *Yersinia* påträffats i lederna hos några artritpatienter [16].

Den reaktiva artritens hörnstenar är fortfarande HLA-B27 och en föregående utlösande infektion, som i allmänhet orsakas av

gramnegativa bakterier som trivs intracellulärt och delar sig där. Hur faller då dessa bitar på plats så att de kan förklara sjukdomens patogenes? Det finns flera förklaringar och hypoteser och jag skall här ta upp de viktigaste.

MIKROBER SOM UTLÖSER REAKTIV ARTRIT

Yersinia, liksom *Salmonella* och *Shigella*, utnyttjar yttermembranets proteinstrukturer som regleras av virulensplasmiden när den penetrerar en värdcell. Bakterieinvasionen orsakar signaltransduktion, vilket leder till förändringar i värdcellens cytoskeleton och plasmamembran. Följden är att cellytan skrynklas (blir "ruffled") och många av cellytans molekyler aggregeras. Detta sker bl.a. med klass I HLA-antigener, fibronectinreceptorn ($\alpha 5\beta 1$ -integrin) och hyaluronatreceptorn (CD-44). Bakterieinvasionen aktiverar även produktionen av många cytokiner, bl.a. interleukin-8 (IL-8), monocyternas kemotaktiska protein-1 (MCP-1), GM-CSF och TNF- α .

LPS förekommer rikligt i gramnegativa bakterier och är en stark immunstimulator. LPS kan tänkas cirkulera i blodcirkulationen inne i fagocyter och aktivera fagocyter som specifikt söker sig till leder via homing-receptorer eller kommer dit slumpmässigt. Det har föreslagits att LPS, när det kommit in i en led, kan aktivera monocyter och endotelceller att producera cytokiner och leda till endotelaktivering, varvid adhesionsmolekylerna exprimeras. Dessa fenomen leder till att inflammationsceller migrerar till leden, vilket skulle ge LPS en artritutlösande och -upprätthållande funktion. Man känner inte till om HLA-B27 har en specifik roll i detta inflammations skeende och vilken styrka det har. Ett utdraget fortbestånd av antigena bitar i leden skulle dock vara förenligt med denna modell. Det finns dock nyare belägg för att bakteriedelar och bakterie-DNA påträffas i mycket heterogena patientgrupper, för vilka det gemensamma är etiologiskt olika ledsvullnader/inflammationer [17, 18]. Det är intressant att klamydiaantigen påträffats i leder även hos en del friska försökspersoner [19].

BETYDELSEN AV HLA-B27

De flesta forskare har utrett hypotesen att HLA-B27 predisponerar för reaktiv artrit genom att sensibilisera värdceller antingen så att de blir känsligare för bakterieinvasion,

förlänger bakteriens intracellulära livstid eller modifierar värdcellens signaltransduktion [20–22]. Om interaktionen mellan HLA-B27 och de mikrober som orsakar reaktiv artrit har följande hypoteser ställts upp beträffande artritens patogenes [23]:

1. HLA-B27 gynnar bakteriernas fortbestånd och inhiberar olika bakterieförsvarsmekanismer.
2. Artritogen peptidhypotes: HLA-B27 presenterar en korsreagerande peptid från intracellulära bakterier för immunsystemet och utlöser en autoimmun reaktion i en led.
3. "Altered self": I den HLA-B27-peptidbindande gropen finns en cysteinmolekyl som lätt kan bilda disulfidbryggor med homocystein. Cytotoxiska T-lymfocyter känner igen den ändrade HLA-B27-strukturen som främmande.
4. HLA-B27 är ett autoantigen: Klass II HLA-antigener presenterar peptider som härstammar från HLA-B27 och som korsreagerar med bakterieepitoper vilket utlöser så en autoimmunreaktion.

För ovanstående mekanismer finns experimentella belägg, men det är fortfarande oklart huruvida någon av dessa möjligheter i verkligheten ligger bakom artriten eller om sjukdomarnas patogenes skall sökas på alldeles annat håll.

HLA-B27 OCH BAKTERIEINVASION

Olika forskare har fått olika resultat i undersökningar där man utrett om det finns något avvikande i interaktionen mellan HLA-B27-positiva celler och bakterier som ger reaktiv artrit. Bakterieinvasion har undersökts både i HLA-B27-positiva patienters celler och under olika experimentella förhållanden genom transfektion av cellinjer med HLA-B27. *Salmonella* har visats tränga sämre in i HLA-B27-transfekterade L-fibroblastcellinjer av möss än i linjer där något annat HLA-antigen ympats [24]. Salmonellainvasionen är dock normal i HeLa-cellinjer, där HLA-B27 ympats [21]. Ett likartat fynd förekom även vid studier med musfibroblast- och humanmonocytlinjer [25]. Hos olika human-cellinjer har man inte konstaterat skillnader i förmågan hos transfektant- eller normalcellinjer eller hos perifera celler från spondylit-patienter att internalisera gramnegativa bakterier [26].

HLA-B27 OCH ELIMINATION AV BAKTERIER

Transfektion av en L-cellinje av möss eller en human monocytlinje med HLA-B27 ser ut att göra intracellulär elimination av *Salmonella* långsammare [25]. Detta kunde vara en förklaring till att man månader eller år efter infektionen kan påträffa bakteriedelar i ledvätskans celler och det perifera blodet hos patienter som lider av reaktiv artrit [11, 27]. Å andra sidan ser man utdragen antigenemi även hos personer som haft okomplicerade *Yersinia*infektioner utan ledproblem [27].

IMMUNSVARET HOS VÄRDEN

T-CELLSRESPONSEN

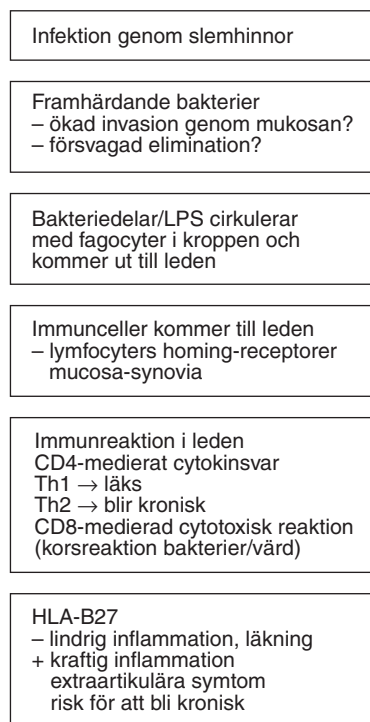
I bekämpningen av intracellulära patogener anses T-lymfocyter av typ Th1 vara viktiga. Jämfört med ett typiskt Th1-cellynd hos patienter med reumatoid artrit är cellyndet i ledmembranet hos patienter med reaktiv artrit oftare av typ Th2 [20]. Man kan uttala hypotesen att Th1-cellsvaret (T-cellerna producerar rikligt γ -interferon) är logiskt enligt infektionsförsvaret, för det eliminerar intracellulära patogener. Om immunsvaret är av typ Th2 (IL-4 produceras), gynnar detta persistensen av patogener.

CYTOTOXISKA T-CELLER

Proteinprodukterna av extracellulära patogener och intracellulära patogener i vakuolet presenteras vanligen för immunsystemet med hjälp av klass II HLA-antigener. *Shigella*, och ibland även *Salmonella*, *Yersinia* och *Chlamydia trachomatis*, kan inducera en cytotoxisk (CD8+) T-cellsrespons. Eftersom HLA-B27 har betydelse för reaktiv artrit, har man forskat mycket i om patienterna har CD8+-T-celler, som specifikt presenterar en artritogen bakteriepeptid för immunsystemet. I allmänhet är ledvätskans reagerande T-celler CD4+-celler och bara några få HLA-B27-specifika CD8+-T-cellsvar på *Yersinia* och *Salmonella* har beskrivits [28]. Det är svårt att föreställa sig att en så sällsynt cellpopulation skulle ha en avgörande betydelse i patogenesen av reaktiv artrit.

ARTRITOGEN PEPTID

Då mikroberna som utlöser reaktiv artrit har gemensamma egenskaper men även olikheter, har man letat efter bakteriestrukturer som är lika i olika mikrober, samt vilken gemensam peptid T-cellen tillsammans med HLA-B27



FIGUR 1. Patogenetiska mekanismer vid reaktiv artrit.

kunde presentera för makrofagerna. Heat shock-proteinerna hos *Chlamydia* och *Yersinia*, β -subenheten av 19 kD-ureas hos *Yersinia* och ribosomalt L23-protein är för dessa bakterier specifika immundominanta antigener [22]. Någon struktur som vore gemensam för alla mikrober har man inte funnit.

INFEKTIONSSVARET HOS VÄRDEN

Reaktiv artrit associeras alltså med HLA-B27, men associationens styrka är förknippad med artritens svårhetsgrad och förekomst av extraartikulära komplikationer. HLA-B27 är alltså inte en förutsättning för reaktiv artrit, men förvärrar tydligt sjukdomen och predisponerar för komplikationer. HLA-B27-positiva patienters blodneutrofiler är hyperreaktiva *in vitro* och *in vivo* och producerar rikligt med syreradikaler [29]. Dessutom är adherenta HLA-B27-positiva monocyters produktion av TNF- α och IL-1 β ökad [30]. Det är möjligt att persisterande bakterieantigener sensibiliserar patientens fagocyter, alternativt är det frågan om en primär egenskap hos HLA-B27. Den sistnämnda hypotesen stöds av Ikawas arbetsgruppens iakttagelse att salmonellainva-

sion orsakar aktivering av MCP-1 i HLA-B27-transfekterade cellinjer [31]. Detta kunde leda till okontrollerad inflammation och delvis förklara artritens patogenes.

SAMMANFATTNING

Trots att reaktiv artrit visat sig vara postinfektiös är sjukdomens patogenes alltjämt oklar. I patogenesen har mikrobbeståndsdelar, fagocyterande celler, immunsvaret, HLA-B27-positivitet samt typen av inflammationsreaktion en roll (figur 1). Det är uppenbart att mikrobantigenerna stannar länge i kroppen, men det är oklart om detta fortbestånd har en avgörande betydelse i patogenesen. HLA-B27 är en viktig markör vid ankyloserande spondylit; vid reaktiv artrit är det en markör för svår sjukdom, och den tar fram de komplicerade patienterna med extraartikulära symtom och tendens att utveckla sakroilit/spondylartropati. I patogenesen vid reaktiv artrit är dess roll primärt oklarare. Den starka inflammationsreaktionen, som karakteriserar HLA-B27-positiva patienter, hör till de faktorer som modifierar patienternas sjukdomsbild.

PROFESSOR MARJATTA LEIRISALO-REPO
HELSINGFORS UNIVERSITET/HUCS
INSTITUTIONEN FÖR INVÄRTE MEDICIN
REUMATOLOGISKA KLINIKEN
KASERNGATAN II-13
00029 HYKS

REFERENSER

1. Ahvonen P, Sievers K, Aho K. Arthritis associated with *Yersinia enterocolitica* infection. *Acta Rheum Scand* 1969;5:232-53.
2. Ahmed S, Ayoub EM, Scornik JC, Wang C-Y, She J-X. Poststreptococcal reactive arthritis. Clinical characteristics and association with HLA-DR alleles. *Arthritis Rheum* 1998;41:1096-110.
3. Saario R, Toivanen A. *Chlamydia pneumoniae* as a cause of reactive arthritis. *Chlamydia pneumoniae* as a cause of reactive arthritis. *Brit J Rheumatol* 1993;32:112.
4. Hannu T, Puolakkainen M, Leirisalo-Repo M. *Chlamydia pneumoniae* as a triggering infection in reactive arthritis. *Rheumatology* 1999;38:411-4.
5. Leirisalo M, Skyly G, Kousa M et al. Follow-up study on patients with Reiter's disease and with reactive arthritis, with special reference to HLA-B27. *Arthritis Rheum* 1982;25:249-59.
6. Leirisalo-Repo M, Suoranta H. Ten-year followup study of patients with *Yersinia* arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:533-7.
7. Mattila L, Leirisalo-Repo M, Koskimies S, Granfors K, Siitonen A. Reactive arthritis following an outbreak of *Salmonella* infection in Finland. *Br J Rheumatol* 1994;33:1136-41.
8. Mattila L, Leirisalo-Repo M, Pelkonen P, Koskimies S, Granfors K, Siitonen A. Reactive arthritis following an outbreak of *Salmonella Bovis moribificans* infection in Finland. *J Infection* 1998;36:289-95.
9. Keat A, Thomas B, Dixey J, Osborn M, Sonnex C, Taylor-Robinson D. *Chlamydia trachomatis* and reactive arthritis: the missing link. *Lancet* 1. 1987;72-4,

-
10. Schumacher HR Jr, Magge S, Cherian V, Sleckman J, Rothfuss S, Clayburne G, Sieck M. Light and electron microscopic studies of the synovial membrane in Reiter's syndrome. *Arthritis Rheum* 1988;31:937-46.
 11. Granfors K, Jalkanen S, von Essen R et al. Yersinia antigens in synovial fluid cells from patients with reactive arthritis. *N Engl J Med* 1989;320:216-22.
 12. Granfors K, Jalkanen S, Lindberg AA et al. Salmonella lipopolysaccharide in synovial cells from patients with reactive arthritis. *Lancet* 1990;335:685-8.
 13. Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Thomas BJ, Keat AC. Detection of Chlamydia trachomatis DNA in joints of reactive arthritis patients by polymerase chain reaction. *Lancet* 1992;340:81-2.
 14. Hammer M, Nettelbreker E, Hopf S, Schmitz E, Pörschke K, Zeidler H. Chlamydial rRNA in the joints of patients with Chlamydia-induced arthritis and undifferentiated arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:63-6.
 15. Nanagara R, Li F, Beutler A, Hudson A, Schumacher HR Jr. Alteration of Chlamydia trachomatis biologic behavior in synovial membranes; suppression of surface antigen production in reactive arthritis and Reiter's syndrome. *Arthritis Rheum* 1995;38:1410-7.
 16. Wilkinson NZ, Kingsley GH, Jones HW, Sieper J, Braun J, Ward ME. The detection of DNA from a range of bacterial species in the joints of patients with a variety of arthritides using nested, broad-range polymerase chain reaction. *Rheumatology* 1999;38:260-6.
 17. Braun J, Tuszewski M, Eggens U et al. Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequences of multiple bacterial species in inflammatory joint diseases. I. Screening of synovial fluid samples of patients with spondyloarthropathies and other arthritides. *J Rheumatol* 1997;24:1092-100.
 18. Nikkari S, Rantakokko K, Ekman P et al. Salmonella-triggered reactive arthritis: use of polymerase chain reaction, immunocytochemical staining, and gas chromatography-mass spectrometry in the detection of bacterial components from synovial fluid. *Arthritis Rheum* 1999;42:84-9.
 19. Schumacher HR Jr, Arayssi T, Crane M, Lee J, Gerard H, Hudson AP, Klippel J. Chlamydia trachomatis nucleic acids can be found in the synovium of some asymptomatic subjects. *Arthritis Rheum* 1999;42:1281-4.
 20. Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity, or both? *Arthritis Rheum* 1995;38:1547-54.
 21. Ikeda M, You DTY. The pathogenesis of HLA-B27 arthritis: role of HLA-B27 in bacterial defence. *Am J Med Sci* 1998;316:257-63.
 22. Wuorela M, Granfors K. Infectious agents as triggers of reactive arthritis. *Am J Med Sci* 1998;316:264-70.
 23. Märker-Hermann E, Höhler T. Pathogenesis of human leukocyte antigen B27-positive arthritis. Information from clinical materials. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:865-81.
 24. Kapasi K, Inman RD. HLA-B27 expression modulates gram-negative bacterial invasion into transfected L cells. *J Immunol* 1992;148:3554-9.
 25. Granfors K. Host-microbe interaction in reactive arthritis: Does HLA-B27 have a direct effect? *J Rheumatol* 1998;25:1659-61.
 26. Ortiz-Alvarez O, Yu DT, Petty RE, Finlay BB. HLA-B27 does not affect invasion of arthritogenic bacteria into human cells. *J Rheumatol* 1998;25:1765-71.
 27. Granfors K, Merilahti-Palo R, Luukkainen R et al. Persistence of Yersinia antigens in peripheral blood cells from patients with Yersinia enterocolitica O:3 infection with or without reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:855-62.
 28. Hermann E, Yu DTY, Meyer zum Büschenfelde K-H, Fleischer B. HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet* 1993;342:646-50.
 29. Repo H, Ristola M, Leirisalo-Repo M. Enhanced inflammatory reactivity in the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Autoimmunity* 1990;7:245-54.
 30. Repo H, Jäättelä M, Leirisalo-Repo M, Hurme M. Production of tumor necrosis factor and interleukin 1 by monocytes of patients with previous yersinia arthritis. *Clin Exp Immunol* 1988;72:410-4.
 31. Ikawa T, Ikeda M, Yamaguchi A et al. Expression of arthritis-causing HLA-B27 on HeLa cells promotes induction of c-fos in response to in vitro invasion by Salmonella typhimurium. *J Clin Invest* 1998;101:263-72.