



VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl

Zofia Korkosz¹, Agnieszka Snarska-Drygalska^{2, 3}, Przemysław Kustra⁴, Justyna Hajto-Bryk⁴,
Joanna Zarzecka⁴, Mariusz Korkosz^{5, 6}

¹Student of Faculty of Medicine, Department of Dental Disease, University in Kosice, Slovakia

²Doctoral student of PhD program, Department of Medicine, Jagiellonian University Medical College

³Department of Dental Diseases, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland

⁴Division of Rheumatology, University Hospital in Cracow

⁵Department of Rheumatology and Balneology, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland

Psoriatic arthritis and periodontal disease. Is there a link between them and whether microbiome-oriented treatment could influence the course of arthritis in the future?

ABSTRACT

A wide range of environmental factors, including oral microbiome are focus of growing interest because they may be involved in the pathogenesis and clinical course of systemic inflammatory diseases, including psoriatic arthritis (PsA). Oral microbiome bacteria are responsible for so-called periodontal disease (PD) and are likely to induce and maintain a chronic inflammation in individuals with genetic susceptibility. PsA and PD share the same pathophysiologic

mechanism, ie. dysregulation of inflammatory response of the host. Therefore, the interesting issue is whether there is any possible relationship between PsA and PD with regard to clinical course, prognosis and response to treatment in these two entities. Currently the evidence regarding a link between the oral microbiome and PsA presented in this article is scarce and need to be further investigated.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 3: 152–155

Key words: microbiome; periodontal disease; psoriatic arthritis

INTRODUCTION

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory joint disease almost always associated with skin plaques and nail changes, which belongs to the family of diseases called spondyloarthritis (SpA).

Periodontal disease (PD) is a chronic periodontitis due to infection of various bacteria resulting in inflammation within supportive tissues of the teeth, progressive attachment loss and bone resorption and is characterized by formation of pockets and gingival recession [1].

A variety of environmental factors, including microbiome — intestinal and oral — are of growing interest since they might be involved

in the etiology and pathophysiology of many inflammatory diseases, including PsA. These environmental factors are likely to take part in inducing an inflammatory disease especially in individuals with certain genetic susceptibility.

A link between PsA and inflammatory bowel disease (IBD) is well-established [2]. The bowel microbiome might affect several extra-intestinal sites, including joints. There is some evidence that pathways seen in the skin–bowel–joint axis in PsA are induced or at least mediated by the gut microbiome. Interleukin-17 (IL-17) seems to have a crucial function in this axis. Further discoveries of the role of this interleukin and other mediators may

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Mariusz Korkosz
Department of Rheumatology and
Balneology, Jagiellonian University
Medical College, Cracow, Poland
e-mail: mariusz.korkosz@mp.pl

pave novel therapeutic approaches for the treatment of PsA.

PsA and PD share the same pathophysiologic mechanism — dysregulation of inflammatory response of the host. Therefore, the interesting question is whether there is any possible relationship between PsA and PD that may influence clinical course, prognosis and response to treatment in those diseases. Currently the evidence regarding a link between the microbiome and PsA is very limited.

PERIODONTAL DISEASE AND ORAL MICROBIOME

The oral cavity harbors over 700 bacterial species forming so called oral microbiome. Although dental plaque represents a relatively small biomass, it is characterized by a highly dense microbial community which is almost as diverse as those found in the intestinal tract [3]. Additionally, when periodontal inflammation is evident, the junctional epithelium has greater permeability, with resultant challenge to microbial tolerance and immunogenicity.

The primary cause of periodontitis is supposed to be bacterial infection and the interaction between bacteria and immunologic system of the host [4]. Monocytes, the peripheral blood mononuclear cells, which are stimulated by T cells are responsible for production of inflammatory cytokines, including tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1) and interleukin-6 (IL-6), which further upregulate release of various mediators, including metalloproteinases (MMPs) which in turn cause destruction of soft tissue and bone in periodontal region [5].

Therefore, from the pathophysiologic point of view, PD is characterized by chronic inflammation of the gingival tissues of the teeth initiated by pathogenic bacteria in dental plaque extending to the periodontal ligament, which leads to progressive local remodeling — loss of connective tissue and alveolar bone [6]. Loss of periodontal ligament with the formation of soft tissue pockets between the gingiva and the tooth root create an anaerobic environment that provoke an immune response of the host to the chronic presence of plaque bacteria.

Epidemiologic studies show that as many as 10% to 15% of the adult population have severe or advanced periodontitis [7]. Some bacterial species, eg. *T. forsythensis*, *P. gingivalis* and *Prevotella* family are found to be im-

portant pathogens in PD and were exclusively detected in synovial fluid in PsA and rheumatoid arthritis (RA) patients, thus indicating the pro-inflammatory potential of these bacterial species on the joint synovium [8, 9].

PD not only have local effects on the dentition and tooth-supporting tissues but also may impact a number of systemic conditions, and therefore there is currently a growing interest in studying PD impact on several diseases, including PsA, RA, atherosclerosis (with sequel including myocardial infarction and stroke), diabetes mellitus and neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease and other autoimmune diseases, eg. Hashimoto's thyroiditis. The evidence for an association between systemic diseases and periodontitis is strongest with cardiovascular disease and diabetes [6].

PSORIATIC ARTHRITIS AND ORAL MICROBIOME

A significant proportion of patients with psoriasis, ranged 5–30%, develop PsA, which is a chronic arthritis characterized by persistent and relapsing joint and adjacent soft tissues inflammation and bone remodeling. The prevalence of PsA is estimated to be up to 420/100 000 people [10]. Although etiology of PsA is complex and not fully investigated, there is an evidence that genetic, immunologic and same environmental factors contribute to the pathogenesis of this disease. Disturbances in the immunologic system involved in pathogenesis of PsA, are in particular B and T cells infiltrates and neoangiogenesis in the joints synovium along with an over expression of inflammatory cytokines, including IL-1 and TNF- α [11, 12]. TNF- α is responsible for bone and cartilage degradation due to augmentation of MMPs production, with typical for PsA radiologic structural damage pattern expressed as bone resorption (ie. erosions) and new bone formation (ie. osteoproliferation and ankylosis).

In general, the term spondyloarthritides or spondyloarthritis (SpA) is used to describe a spectrum of diseases which share common clinical features — axial and peripheral arthritis and enthesitis — and a common genetic predisposition with high prevalence of HLA-B27 antigen. These diseases include PsA, ankylosing spondylitis (AS), reactive arthritis (ReA), arthritis associated with inflammatory bowel diseases (IBD) and undifferentiated SpA (uSpA).

Elevated frequency of PD were observed in all patients with SpA without significant statistical differences between each subtype. Flemming et al. [13], in a larger study, found a higher prevalence, but less severe periodontitis in SpA subtype with IBD. Although HLA-B27 antigen is highly prevalent in SpA patients, especially in AS, no significant association between this antigen and aggressive periodontitis was found. However, it was discovered that SpA patients with aggressive periodontitis show a positive association with HLA-A9 antigen and a negative correlation with HLA-A2 and HLA-B5 antigens, which are not involved in pathogenesis of SpA to the degree established for HLA-B27 antigen [14].

Despite gut microflora diversity and alterations in its composition seen in IBD, the similar studies concerning composition and diversity of bacterial organisms in the plaque remains non-conclusive.

THE RELATIONSHIP BETWEEN PSORIATIC ARTHRITIS AND PERIODONTAL DISEASE

There is a very limited data whether PD and PsA affect each other. In other words, whether there is a link between these diseases remains to be revealed.

Moens et al., discovered higher variety and concentrations of DNAs from oral bacteria in joint fluid than in blood of patients with PsA and RA [8], what indicate preferential trapping of bacterial DNA in joints fluid rather than in the serum. Their results suggest that inflammation in the synovium of joints in these inflammatory systemic diseases might be perpetuating due to the bacterial DNA presence. They also found that mean number of oral bacterial species was significantly higher both in sera and synovial fluid in PsA and RA compared to healthy controls. In conclusion these authors supposed that oral bacterial DNAs from gingival and dental tissue could be important elements in initiating and maintaining chronic inflammation in joints of PsA and RA patients, thus representing the link between PD and PsA.

To further test the linkage between PD and PsA Üstün et al., examined periodontal status of 51 patients with PsA and 50 controls in cross-sectional study [15]. They assessed pocket depth, clinical attachment loss [CAL] plaque index and gingival index. In their study the level of CAL was significantly higher in PsA than in control group and therefore the

severity of periodontitis as determined by CAL examination was found to be greater in PsA patients. CAL is well-accepted as a gold standard in evaluation of the severity of periodontitis and also is considered to be a good measure of past disease activity [16]. However, they did not find the statistically significant difference in frequency of PD between PsA patients and healthy controls. Nevertheless, their results — for the first time, suggest that in PsA patients the severity of PD is greater and should be taken into account as potential systemic health problem influence arthritis. Moreover, this finding strongly suggest the possible relationship between these two entities. The potential limitation of the study was the fact, that patients with PsA were treated with different anti-inflammatory and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), including non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), sulfasalazine, methotrexate and TNF-inhibitors that may influence inflammation both within bacterial plaque and joints. The advantages of the study were not to include patients or controls with other than PsA systemic diseases and that the smoking status and body mass index (BMI) were similar between groups, therefore minimizing the bias related to comorbidities and environmental factors strongly impacting periodontitis [17]. Although plaque index (PI) were similar in both groups, the significantly higher CAL levels in PsA patients may confirm an impaired host response in this patients, which might be a result of a certain susceptibility of PsA patients to PD progression.

The question whether systemic disease can co-induce, and not only exacerbate the periodontitis was addressed in a work of Golub and co-investigators [18]. They proposed “two-hit” model for explaining the link between chronic inflammatory disease and PD. The first “hit” is considered to be periodontopathic subgingival biofilm and its microbial products, ie. endotoxins, thus reflecting local inflammation. The second “hit” involves systemic biomarkers and mediators of inflammation due to inflammatory disease, such as PsA, RA and others, that are present in circulation and impact on local periodontal environment. These include CRP, cytokines, prostaglandins and MMPs, leading to complex periodontal pathology since they not only exacerbate the PD but also contribute to its pathophysiology and clinical course.

SUMMARY

On one hand, translocation of microbial products or migration and redistribution of host immune cells primed by microbes, ie. from periodontal region to joints, blood or soft tissues in PsA can represent pathogenic link between these two diseases. Therefore, at this context PD might impact on the pathophysiology and clinical course of PsA. On the other hand, inflammatory disease such as PsA, *via* a wide range of mediators, including inflammatory cytokines and MMPs can influence the

clinical course of PD, thus is responsible for the impact from PsA onto PD. Taking together, in such setting the periodontal microbiome seems to be an attractive therapeutic target since it is susceptible to different interventions, eg. diet modification, implementation of probiotics and antibiotics and/or anti-inflammatory drugs [19]. These and other potential intervention, for instance modification of oral epithelium permeability of microbiome into the systemic circulation need to be further investigated — what might give a chance for the complex treatment of PD and PsA in the future.

References

1. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Northwest Dent.* 2000; 79(6): 31–35, indexed in Pubmed: [11413609](#).
2. Ni C, Chiu MW. Psoriasis and comorbidities: links and risks. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014; 7: 119–132, doi: [10.2147/CCID.S44843](#), indexed in Pubmed: [24790463](#).
3. Bisanz JE, Suppiah P, Thomson WM, et al. The oral microbiome of patients with axial spondyloarthritis compared to healthy individuals. *PeerJ.* 2016; 4: e2095, doi: [10.7717/peerj.2095](#), indexed in Pubmed: [27330858](#).
4. Mori G, D'Amelio P, Faccio R, et al. Bone-immune cell crosstalk: bone diseases. *J Immunol Res.* 2015; 2015: 108451, doi: [10.1155/2015/108451](#), indexed in Pubmed: [26000310](#).
5. Teles R, Teles F, Frias-Lopez J, et al. Lessons learned and unlearned in periodontal microbiology. *Periodontol* 2000. 2013; 62(1): 95–162, doi: [10.1111/prd.12010](#), indexed in Pubmed: [23574465](#).
6. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology.* 2006; 94(1): 10–21, doi: [10.1007/s10266-006-0060-6](#), indexed in Pubmed: [16998613](#).
7. Fox CH. New considerations in the prevalence of periodontal disease. *Curr Opin Dent.* 1992; 2: 5–11, indexed in Pubmed: [1520938](#).
8. Moen K, Brun JG, Valen M, et al. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24(6): 656–663, indexed in Pubmed: [17207381](#).
9. de Pablo P, Chapple ILC, Buckley CD, et al. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2009; 5(4): 218–224, doi: [10.1038/nrrheum.2009.28](#), indexed in Pubmed: [19337286](#).
10. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, et al. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982–1991. *J Rheumatol.* 2000; 27(5): 1247–1250, indexed in Pubmed: [10813295](#).
11. Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C, et al. Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1999; 26(5): 1117–1124, indexed in Pubmed: [10332977](#).
12. Veale DJ, Barnes L, Rogers S, et al. Immunohistochemical markers for arthritis in psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 1994; 53(7): 450–454, indexed in Pubmed: [7944617](#).
13. Flemmig TF, Shanahan F, Miyasaki KT. Prevalence and severity of periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Periodontol.* 1991; 18(9): 690–697, indexed in Pubmed: [1960238](#).
14. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, et al. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet.* 1973; 1(7809): 904–907, indexed in Pubmed: [4123836](#).
15. Üstün K, Sezer U, Kısacık B. Periodontal disease in patients with psoriatic arthritis. *Inflammation.* 2013; 36(3): 665–669, doi: [10.1007/s10753-012-9590-y](#), indexed in Pubmed: [23296876](#).
16. Eke PI, Dye BA, Wei L, et al. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol.* 2012; 83(12): 1449–1454, doi: [10.1902/jop.2012.110664](#), indexed in Pubmed: [22420873](#).
17. Nishida N, Tanaka M, Hayashi N, et al. Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using the classification and regression tree method. *J Periodontol.* 2005; 76(6): 923–928, doi: [10.1902/jop.2005.76.6.923](#), indexed in Pubmed: [15948686](#).
18. Golub LM, Payne JB, Reinhardt RA, et al. Can systemic diseases co-induce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical “two-hit” model. *J Dent Res.* 2006; 85(2): 102–105, doi: [10.1177/154405910608500201](#), indexed in Pubmed: [16434727](#).
19. Rosenbaum JT, Asquith MJ. The Microbiome: a Revolution in Treatment for Rheumatic Diseases? *Curr Rheumatol Rep.* 2016; 18(10): 62, doi: [10.1007/s11926-016-0614-8](#), indexed in Pubmed: [27641915](#).



VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl

Zofia Korkosz¹, Agnieszka Snarska-Drygalska^{2,3}, Przemysław Kustra⁴, Justyna Hajto-Bryk⁴,
Joanna Zarzecka⁴, Mariusz Korkosz^{5,6}

¹Student Medycyny, Wydział Stomatologii, Uniwersytet w Koszycach, Słowacja

²Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

³Specjalistyczny Gabinet Dermatologiczny, Kraków

⁴Katedra Stomatologii Zachowawczej z Endodoncją, Instytut Stomatologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

⁵Oddział Reumatologii, Szpital Uniwersytecki, Kraków

⁶Zakład Reumatologii i Balneologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Łuszczycowe zapalenie stawów i choroba przyzębia. Czy jest pomiędzy nimi związek i czy wpływ na mikrobiom jamy ustnej przyniesie w przyszłości nowe możliwości terapeutyczne zapalenia stawów?

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Zofii Korkosz i wsp. Psoriatic arthritis and periodontal disease. Is there a link between them and whether microbiome-oriented treatment could influence the course of arthritis in the future? Forum Reumatol. 2017 tom 3, nr 3: 152–155.

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo znajduje się na stronie 155.

STRESZCZENIE

Populacja mikroorganizmów bytujących w organizmie człowieka, w tym mikroflora jamy ustnej może odgrywać rolę w patogenezie i wpływać na przebieg wielu chorób zapalnych w tym łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS). Bakterie rezydujące w jamie ustnej odpowiadają za indukcję zapalenia przyzębia u osób podatnych genetycznie. W ŁZS oraz zapaleniu przyzębia występują podobne zaburzenia patofizjologiczne, między innymi nieprawidłowa odpowiedź zapalna gospodarza. W związku z tym istotnym zagadnieniem jest wyjaśnienie potencjalnego związku tych dwóch chorób w odniesieniu do ich przebiegu klinicznego, rokowania i odpowiedzi na leczenie. Nieliczne doniesienia wskazują na powiązania ŁZS z chorobami przyzębia, ale zagadnienie to wymaga dalszych badań.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 3: 156–159

Słowa kluczowe: mikrobiom; zapalenie przyzębia; łuszczycowe zapalenie stawów

— w jelitach i jamie ustnej — w patogenezie chorób zapalnych w tym ŁZS, szczególnie o osób z pewną podatnością genetyczną.

W licznych badaniach potwierdzono związek ŁZS z zapalnymi chorobami jelit [2]. Mikrobiom jelitowy może wpływać nie tylko na proces zapalny w jelitach, ale także na objawy pozajelitowe, w tym zapalenie stawów. Prozapalna ścieżka skóra–jelito–stawy jest indukowana lub co najmniej mediowana przez mikrobiom jelita, a interleukina-17 (IL-17) wydaje się odgrywać pierwszoplanową rolę w tej osi. Prowadzone badania nad rolą tej cytokiny i innych mediatorów w ŁZS mogą w przyszłości

WSTĘP

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) należy do grupy spondyloartropatii zapalnych i najczęściej współwystępuje z łuszczycą skóry oraz paznokci.

Choroba przyzębia to przewlekłe zapalenie tkanek otaczających ząb wywołane przez bakterie jamy ustnej, powodujące postępujące rozchwianie zębów, resorpcję tkanki kostnej oraz formowanie zachyłków i kieszonek dziąsłowych [1].

Wzrasta zainteresowanie rolą mikroorganizmów zasiedlających organizm człowieka

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Mariusz Korkosz
Zakład Reumatologii i Balneologii,
Wydział Lekarski,
Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum, Kraków
e-mail: mariusz.korkosz@mp.pl

ści utorować drogę nowym możliwościom terapeutycznym tej choroby.

Nieprawidłowa odpowiedź zapalna stanowi wspólny mianownik w patogenezie ŁZS i choroby przyzębia. Wskutek tego pojawia się pytanie czy pomiędzy tymi chorobami istnieje związek, który może wpływać na ich przebieg kliniczny, rokowanie czy odpowiedź na leczenie. Dotychczas opublikowano niewiele danych świadczących o potencjalnym związku ŁZS z mikrobiomem jamy ustnej.

MIKROBIOM JAMY USTNEJ I CHOROBY PRZYĘBIA

Jamę ustną zasiedla ponad 700 gatunków bakterii formujących tak zwany mikrobiom jamy ustnej. Płytkę nazębną mimo relatywnie małej biomasy charakteryzuje wysoka gęstość flory mikrobiologicznej porównywalna do tej obecnej w jelicie [3] thus the purpose of these studies was to investigate microbial communities that colonise the oral cavity of patients with axial spondyloarthritis (AxSpA). W zapaleniu przyzębia zwiększa się przepuszczalność nabłonka łączącego co powoduje zmiany w tolerancji i immunogenności antygenów bakteryjnych.

Pierwotną przyczyną zapaleń przyzębia jest aktywność bakterii oraz mechanizmy immunologiczne uruchomione infekcją [4]. Monocyty aktywowane przez limfocyty T produkują cytokiny prozapalne, między innymi czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α), interleukinę-1 (IL-1) i interleukinę-6 (IL-6), które wywołują uwolnienie szeregu mediatorów, między innymi metaloproteinaz (MMPs), które z kolei uszkadzają okołozębowe tkanek miękkie i tkankę kostną [5].

Z patofizjologicznego punktu widzenia zapalenie przyzębia charakteryzuje przewlekły proces zapalny dziąseł inicjowany przez bakterie płytki nazębnej, szerzący się na więzadło przyzębne, co skutkuje postępującą przebudową i zniszczeniem tkanki łącznej i kości wzrostka zębodołowego [6]. Uszkodzenie więzadła oraz tworzenie kieszonki dziąsłowej stwarza beztlenowe środowisko dla bakterii pomiędzy dziąsłem o korzeniem zęba, co generuje przewlekłą odpowiedź immunologiczną gospodarza.

Szacuje się, że zaawansowane postaci zapaleń przyzębia mogą dotyczyć 10–15% populacji osób dorosłych [7]. Niektóre spośród gatunków bakterii, czyli *T. forsythensis*, *P. gingivalis* i rodzina *Prevotella*, które odgrywają istotną rolę w patogenezie zapaleń przyzębia,

wykrywano w płynie stawowym u pacjentów z ŁZS oraz reumatoidalnym zapaleniem stawów, co wskazuje na prozapalne oddziaływanie tych patogenów na błonę maziową jamy stawowej [8, 9].

Zapalenie przyzębia poza lokalnym efektem obejmującym zęby i tkanki przyzębia, może odgrywać rolę w patogenezie wielu chorób układowych, co jest aktualnie tematem licznych badań mających na celu wyjaśnienie wpływu zapaleń przyzębia na choroby takie jak reumatoidalne zapalenie stawów, ŁZS, miażdżyca, cukrzyca, choroby neurodegeneracyjne (choroba Alzheimera) i choroby autoimmunologiczne, na przykład choroba Hashimoto. Dotychczas najlepiej opisano związek zapaleń przyzębia z cukrzycą oraz chorobami układu sercowo-naczyniowego [6].

ŁUSZCZYCOWE ZAPALENIE STAWÓW A MIKROBIOM JAMY USTNEJ

U znacznego odsetka pacjentów (5–30%) z łuszczycą rozwija ŁZS, które należy do grupy spondyloartropatii zapalnych charakteryzujących się przewlekłym i nawracającym stanem zapalnym w stawie oraz otaczających tkankach powodującym nieprawidłową przebudowę tkanki kostnej. Chorobowość ŁZS dochodzi do 420/100 000 [10]. Etiologia ŁZS nie jest w pełni poznana, ale istotną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym, immunologicznym i środowiskowym. Wzmoczona humoralna i komórkowa odpowiedź immunologiczna i neoangiogeneza w błonie maziowej oraz nadmierna ekspresja cytokin prozapalnych, szczególnie TNF- α i IL-1, mają udowodnioną rolę w patogenezie tego schorzenia [11, 12]. Podwyższone stężenie TNF- α aktywuje metaloproteinazy odpowiadające za degradację kolagenu i chrząstki stawowej oraz stymulują resorpcję kości (nadżerki) i kościotworzenie (osteoprolifercja i ankyloza) — typowe radiologiczne objawy ŁZS.

Do grupy spondyloartropatii zapalnych należą różne schorzenia posiadające wspólne cechy kliniczne, takie jak zapalenie stawów kręgosłupa (osiowych) i obwodowych oraz genetyczną predyspozycję z istotnie częstszym występowaniem antygeny HLA-B27. Do tej grupy chorób, oprócz ŁZS, należą zeszywniające zapalenie stawów (ZZSK), reaktywne zapalenie stawów (ReA), zapalenie stawów towarzyszące chorobom zapalnym jelit i niezróżnicowana spondyloartropatia zapalna (uSpA).

U pacjentów ze spondyloartropatią zapalną częstość występowania zapaleń przyzę-

bia jest istotnie wyższa, bez różnic pomiędzy poszczególnymi chorobami. Flemming i wsp. zaobserwowali zwiększoną częstość występowania mniej agresywnych postaci zapaleń przyzębia w podtypie spondyloartropatii w zapalnych chorobach jelit [13]. Nie obserwowano związku pomiędzy antygenem HLA-B27 a szybko postępującymi postaciami zapaleń przyzębia w grupie pacjentów z ZZSK, natomiast w grupie pacjentów ze SpA z szybko postępującą postacią zapaleń przyzębia obserwowano związek z antygenem HLA-A9 i odwrotną korelację z antygenami HLA-A2 i HLA-B5 [14].

Badania mikroflory jelitowej u pacjentów z zapalnymi chorobami jelit wykazały swoistą różnorodność składu bakterii i jego zmienność w czasie, natomiast wyniki takich badań dotyczące mikrobiomu płytki nazębnej nie są tak jednoznaczne.

ŁUSZCZYCOWE ZAPALENIE STAWÓW A CHOROBY PRZYŻĘBIA

Aktualnie dostępne dane nie wyjaśniają jeszcze jednoznacznie wzajemnej relacji pomiędzy chorobą przyzębia a ŁZS i dlatego konieczne są dalsze badania.

Moen i wsp. wykazali wyższe stężenia i różnorodność gatunkową bakteryjnego DNA w płynie stawowym pacjentów z reumatoidalnym i łuszczycowym zapaleniem stawów w porównaniu z surowicą tych chorych [8]. Wyniki te sugerują, że proces zapalny w stawie może być podtrzymywany przez bakteryjne DNA. W badaniu tym stwierdzono również, że w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami, zróżnicowanie gatunkowe bakterii zarówno w płynie stawowym, jak i w surowicy jest większe u chorych z reumatoidalnym i łuszczycowym zapaleniem stawów. Autorzy sugerują, że bakterie obecne w tkankach przyzębia mogą inicjować i podtrzymywać przewlekły proces zapalny w stawach, a tym samym stanowi dowód na związek pomiędzy ŁZS a mikroflorą przyzębia.

Związku pomiędzy tymi chorobami poszukiwali Üstün i wsp., którzy w badaniu przekrojowym porównali stan przyzębia u 51 chorych z ŁZS i u 50 zdrowych ochotników [15]. Oceniano głębokość kieszonki dziąsłowej, wskaźnik płytki bakteryjnej, wskaźnik dziąsłowy oraz wskaźnik utraty przyzębia (tzw. *Clinical Attachment Level* [CAL]), tj. odległość pomiędzy połączeniem szklwno-cementowym a dnem kieszonki przyzębnej). Wykazano istotnie wyższe wartości CAL u pacjentów z ŁZS w porównaniu z grupą kontrolną, co

według autorów odpowiada za wyższą częstość chorób przyzębia w ŁZS. Wskaźnik CAL jest powszechnie akceptowanym złotym standardem oceny ciężkości zapalenia przyzębia, który również dobrze charakteryzuje aktywność choroby w ostatnim okresie przed pomiarem [16]. Autorzy nie obserwowali większej częstości zapaleń przyzębia u pacjentów z ŁZS. Wyniki tego badania sugerują po raz pierwszy, że ciężkość zapalenia przyzębia jest wyższa w ŁZS niż u zdrowych, a także że zapalenie przyzębia powinno być brane pod uwagę jako czynnik zdrowotny o potencjalnym wpływie na zapalenie stawów. Wyniki te silnie sugerują, że istnieje związek pomiędzy tymi chorobami. Do ograniczeń tego badania należy zaliczyć różnorodność stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh), czyli metotreksatu, sulfasalazyny i inhibitorów TNF- α , które oddziałują na stan zapalny zarówno w obrębie płytki nazębnej, jak i w stawach. Natomiast mocną stroną pracy było nie włączanie do badania pacjentów lub kontroli z innymi, poza ŁZS, chorobami układowymi oraz fakt, że grupy badane nie różniły się wskaźnikiem masy ciała (BMI) i paleniem papierosów, co w sumie zminimalizowało udział zmiennych zakłócających wynikających z obecności chorób towarzyszących i czynników środowiskowych [17]. Wprawdzie wskaźnik płytki bakteryjnej był porównywalny w obu grupach, istotnie wyższy poziom CAL u pacjentów z ŁZS może potwierdzić upośledzoną odpowiedź gospodarza u tych pacjentów, co może być wynikiem określonej podatności pacjentów z ŁZS na postępującą chorobę przyzębia.

Golub i wsp. zaproponowali model „podwójnego uderzenia” (*two-hit model*) by wyjaśnić wzajemną relację chorób układowych i zapalenia przyzębia, czyli czy choroba układowa może brać udział w indukcji zapalenia przyzębia lub tylko go nasilać [18]. „Pierwszym uderzeniem” jest miejscowy stan zapalny indukowany przez biofilm płytki nazębnej i endotoksyny bakteryjne a „drugim uderzeniem” krążące we krwi biomarkery i mediatory stanu zapalnego, włączając białko C-reaktywne (CRP), cytokiny, prostaglandyny i metaloproteiny wpływające na środowisko przyzębia, a powstające w przebiegu układowej choroby zapalnej, np. ŁZS, reumatoidalnego zapalenia stawów i innych. Mediatorzy te wpływają na złożoną patologię przyzębia, nie tylko nasilając zapalenie przyzębia, ale również biorą udział w patofizjologii i przebiegu klinicznym tej choroby.

PODSUMOWANIE

Translokacja bakterii z jamy ustnej do stawów, surowicy i krwi oraz indukowana obecnością bakterii przyzębia odpowiedź immunologiczna w ŁZS może reprezentować przyczynowy związek między nim a zapaleniami przyzębia. Z drugiej zaś strony choroby zapalne, włączając ŁZS poprzez liczne biomarkery zapalenia — cytokiny prozapalne i metaloproteinazy, wpływają na przebieg kliniczny choroby przyzębia, co przemawia za wpływem ŁZS na chorobę przyzębia. W su-

mie, w tym kontekście mikrobiom jamy ustnej wydaje się więc być atrakcyjnym celem dla interwencji terapeutycznych, ponieważ jest on „podatny” na wiele interwencji na przykład modyfikację diety, probiotyki, leczenie antybiotykami i/lub lekami przeciwzapalnymi [19]. Powyższe sposoby interwencji i inne, na przykład zmniejszające przepuszczalność nabłonka jamy ustnej dla bakterii dostających się tą drogą do krążenia systemowego wymagają dalszych badań, aby stworzyć szansę kompleksowego leczenia obu tych schorzeń w przyszłości.