

12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΠΕΜΥ
*Ολοκληρωμένη διαχείριση των Φλεγμονωδών
και των Μυοσκελετικών Παθήσεων*



29 Οκτωβρίου
- 01 Νοεμβρίου

Ξενοδοχείο Valis, **Βόλος**

2020

Εντερικό μικροβίωμα: Κοινή παθολογική φυσιολογία αρθρίτιδας & εντερικής φλεγμονής

Κατσάνος Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Τμήμα
Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Γαστρεντερολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων



ΙΦΝΕ και αρθρώσεις – Ιστορική αναδρομή

- 1929 Barger αναγνώρισε την αρθρίτιδα σαν επιπλοκή της ΕΚ
- 1935 Hench περιέγραψε περιφερική αρθρίτιδα που ακολουθούσε την ενεργότητα της νόσου
- 1978 Wright και Moll μελέτησαν τη σχέση αρθρίτιδας και ΙΦΝΕ και εισήγαγαν τον όρο σπονδυλοαρθροπάθειες (SpA)

Hench PS, Whipple GH. N York 1935;104

Barger JA. Ann Int Med 1929;3:335

Wright V. Arthritis Rheum 1978;21:619-33



TABLE 2. Musculoskeletal Manifestations in IBD

Salient Features		Prevalence (%)
Peripheral arthropathies		
Type 1 peripheral arthritis	Oligoarticular, asymmetric	3.6-6 ⁴⁹
Type 2 peripheral arthritis	Polyarticular, symmetric	2.5-4 ⁴⁹
Arthralgia without arthritis	Pain without swelling or erythema	5.3-16 ^{49,50}
Enthesitis	Pain and swelling at the tendon insertion site	6-50 ^{4,51}
Dactylitis	Pain and swelling of the entire digit	2-4 ¹³
Axial arthropathies		
Inflammatory back pain	Chronic back pain without radiologic findings	17-22 ⁵²
Isolated sacroiliitis	Imaging showing erosion or sclerosis of SI joints	16-46 ^{4,6}
Ankylosing spondylitis	Combination of inflammatory back pain and imaging studies showing bilateral sacroiliitis grade ≥ 2 or unilateral sacroiliitis grades 3-4	1-11 ⁴
Other		
Fibromyalgia syndrome	Generalized body pain, tender points	3-3.7 ⁵³
Osteopenia	BMD T-score ≤ -1.0	32-36 ⁵⁴
Osteoporosis	BMD T-score ≤ -2.5	7-15 ⁵⁴
Osteonecrosis	Marrow infarction	< 0.5 ⁵⁵
Myopathy	Multifactorial in etiology	Rare
Orbital myositis	Inflammation of extraocular muscles	Rare
Gastrocnemius myalgia syndrome	Gastrocnemius muscle involvement	Rare

BMD indicates bone mineral density; IBD, inflammatory bowel disease; SI, sacroiliac.

Δευτεροπαθής υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια

Sheth T, et al. J Clin Gastroenterol 2014;48:308-17



Παθοφυσιολογία μυοσκελετικών εκδηλώσεων (ΜΕ) και ΙΦΝΕ

- Υπόθεση: άξονας έντερο-αρθρικός υμένας: -"Gut synovial – axis"
- Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες ενέχονται στην εκδήλωση των ΙΦΝΕ



Γενετικοί παράγοντες σε ΙΦΝΕ και ΜΕ

- Ελκώδης Κολίτιδα:

- HLA-DRB1*0103: 8% vs 2% controls
συσχέτιση με περιφερική αρθρίτιδα
τύπου I (ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα
κάτω άκρων)
- HLA-B27 συσχέτιση με ΑΣ (60%)
- HLA-B58 συσχέτιση με ΕΕ

- Crohn Disease:

- HLA-A2, HLA-DR1, HLA-DQw5
συσχέτιση με ΕΕ
- Μετάλλαξη γονιδίου CARD15 (NOD2)

- ΙΦΝΕ:

- HLA-B44 συσχέτιση με τύπο II
περιφερικής αρθρίτιδας: οροαρνητική,
συμμετρική πολυαρθρίτιδα άνω
άκρων, διαβρωτική
- Πολυμορφισμοί IL-23R συσχέτιση με
SpA

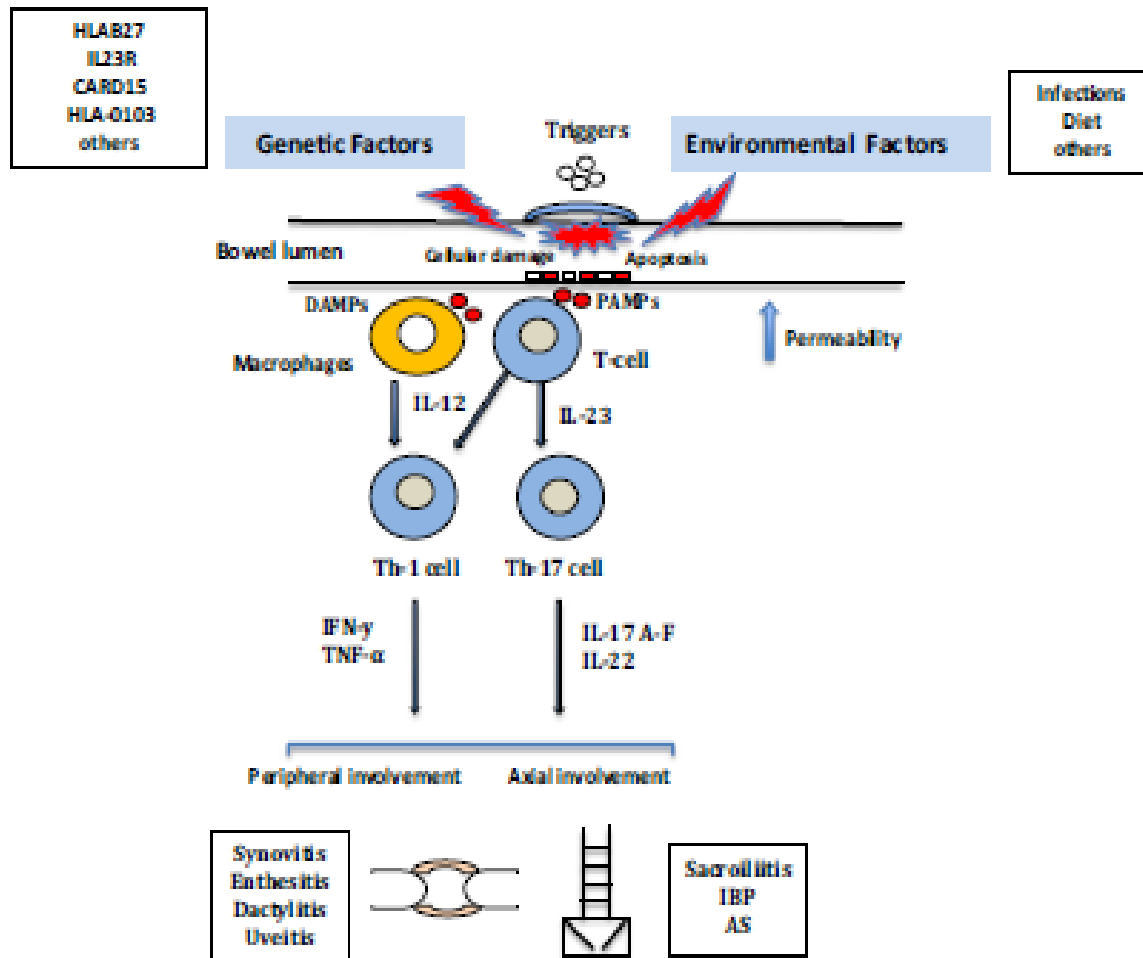


Περιβαλλοντικοί παράγοντες

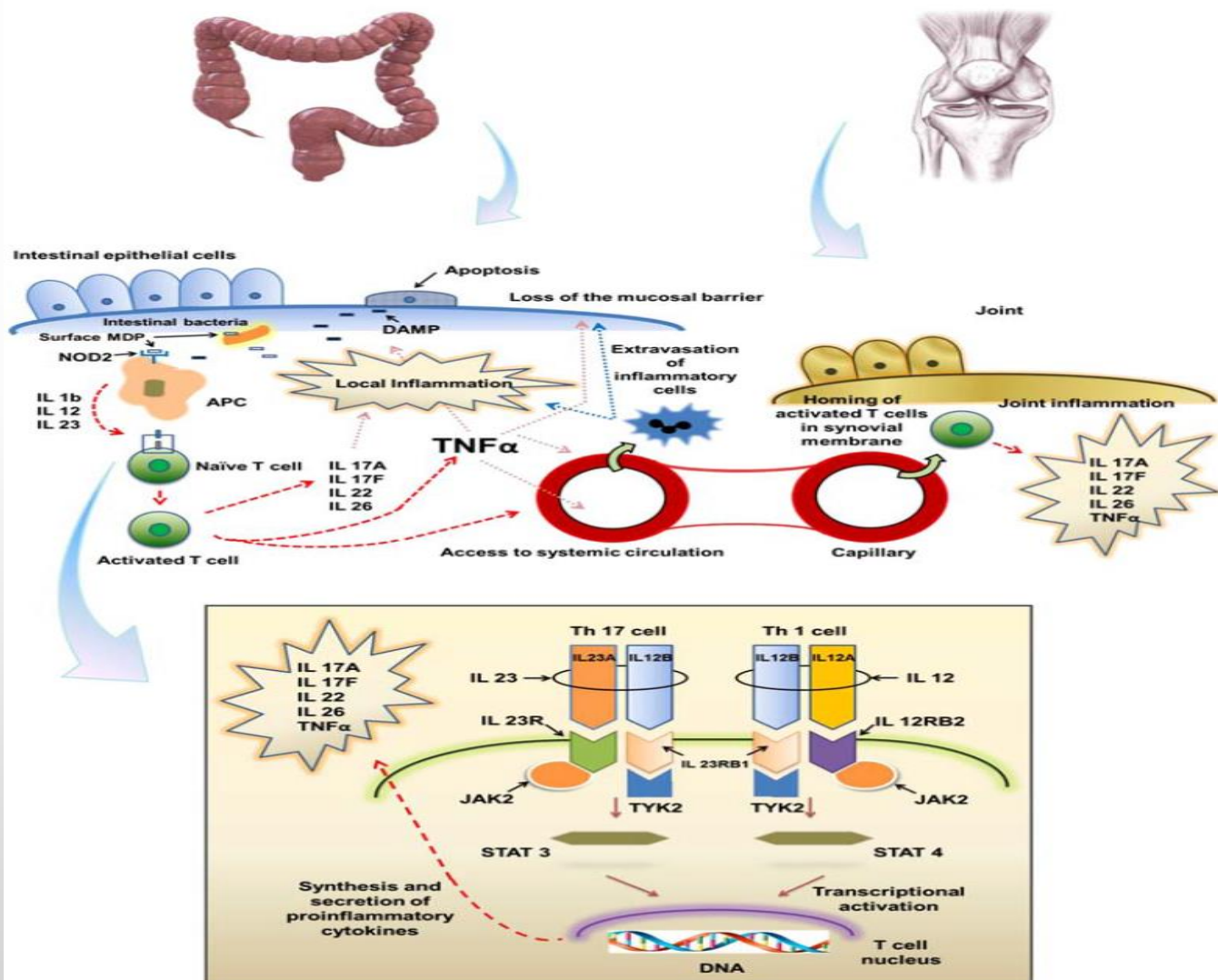
- Διαγονιδιακά ποντίκια HLA-B27 χωρίς μικρόβια δεν αναπτύσσουν αρθρική ή εντερική φλεγμονή
- Διαταραχή στο μικροβιακό περιβάλλον (microbiota) εμπλέκεται στην παθογένεια ΙΦΝΕ και ΑΣ
- Λοιμώξεις – Μοριακή μίμηση



Fig. 1 Pathophysiology of rheumatic manifestations in inflammatory bowel diseases

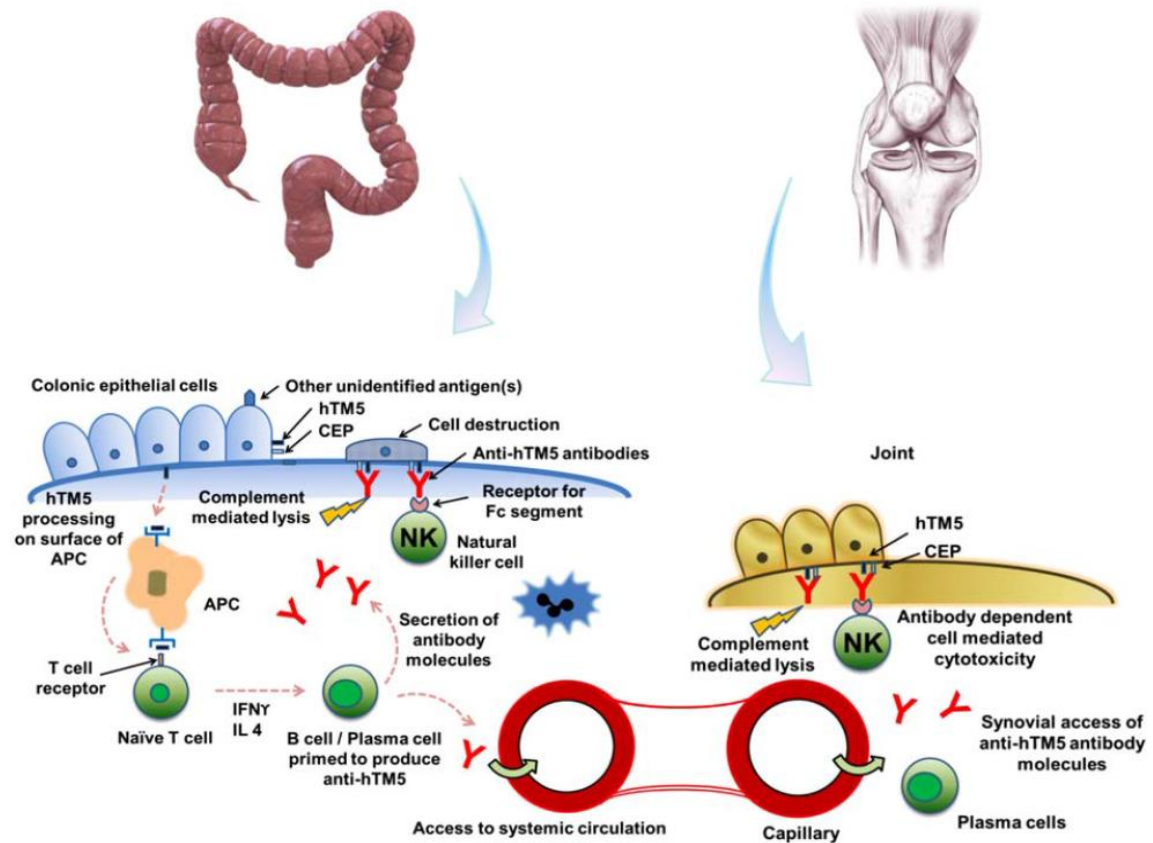


- Τοπική εντερική φλεγμονή → βλάβη εντερικών επιθηλιακών κυττάρων και απόπτωση → διάσπαση φραγμού → επαφή μικροβίων εντέρου με APC. Μικροβιακά Ag ενεργοποιούν φυσική ανοσία μέσω PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) και DAMPs (danger-associated molecular patterns) και υποδοχείς τους. Muramyl dipeptide (συστατικό βακτηριακού τοιχώματος) + NOD2 like R των APC → IL-1β, IL-12, IL-23 → ενεργοποίηση Th1 και Th17 αντίστοιχα



Παθοφυσιολογία των Ρευματικών εκδηλώσεων σε ΙΦΝΕ

- TNF επάγει αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αυξημένη διαπερατότητα. Αύξηση προσκολλητικών μορίων οδηγεί σε εισροή λεμφοκυττάρων. Παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και τοπική υποξία αυξάνει απόπτωση μέσω TNFα → εισροή παθογόνων στη βασική μεμβράνη → Homing (προσκολλητικά μόρια) ενεργοποιημένων από το έντερο κυττάρων (μακροφάγων – Τ κυττάρων) στον αρθρικό υμένα → φλεγμονή



Παθοφυσιολογία των Ρευματικών εκδηλώσεων σε ΙΦΝΕ

- hTM5: ισομορφή τρομουσίνης, μικροϊνιδώδης κυτταροσκελετική πρωτεΐνη
- CEP: colonic epithelial protein

FIGURE 2. The gut-synovial axis: humoral immune responses. The proposed mechanism as shown in this figure is based on some key references described in Brandtzaeg and colleagues.^{9,18-25} The human tropomyosin isoform 5 (hTM5) is a cytoskeletal microfilament protein present in colonic epithelial cells in close association with a colonic epithelial cell protein (CEP) and in extracolonic organs including skin, eyes, biliary epithelium, and joints.^{1,24,25} T-cell activation to hTM5 has also been reported in ulcerative colitis.²⁰ This may lead to production of IFN- γ and IL4, which may lead to stimulation of B cells. B cells transform in to plasma cells leading to production of hTM5-specific antibodies both locally in the submucosa and in the circulation.^{18,19} The antibodies bind with hTM5 on surface of colonic epithelial cells and fix complement leading to complement-induced lysis of the cells.²² Alternatively, the antibodies also engage natural killer cells bearing the receptors for Fc fragment of the antibody molecules, leading to antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC).^{22,23} The hTM5-specific antibodies through systemic circulation may get access to joints, leading to similar set of events causing joint inflammation and damage. Specific B-cell homing may also be involved in this process.⁹



Κύριες κατηγορίες παθογένεσης SpA σχετιζόμενες με HLA-B27

- Η θεωρία του αρθριτογόνου πεπτιδίου: HLA-B27 συνδέει ορισμένα αντιγονικά πεπτίδια, βακτηριακά ή ίδια, και τα παρουσιάζει σε CD8⁺ T κύτταρα δημιουργώντας κυτταροτοξικές απαντήσεις
- Η θεωρία της αυτο-συσχέτισης του HLA-B27 μορίου: σχηματίζοντας ομοδιμερή των βαριών αλυσίδων του HLA-B27 μορίου στο ΕΔ με συσσώρευση κακώς αναδιπλωμένων πρωτεϊνών που δημιουργούν προφλεγμονώδες ενδοκυττάριο στρες
- Αλλαγή στην ενδοκυττάρια αντιμετώπιση των μικροβίων λόγω HLA-B27. Λιγότερο αποτελεσματική εξάλειψη μικροβίων π.χ σαλμονέλα και αύξηση παραγωγής κυτταροκινών
- HLA-B27 δρα σαν αυτοαντιγόνο –Μοριακή μίμηση HLA-B27 με βακτηριακά τμήματα



Μυοσκελετικές εκδηλώσεις ΙΦΝΕ

- Περιφερική αρθρίτιδα:
 - τύπος I
 - τύπος II
- Αρθραλγίες
- Δακτυλίτιδα
- Ενθεσίτιδα
- Αξονική προσβολή
 - Φλεγμονώδης χαμηλή οσφυαλγία
 - Ιερολαγονίτιδα
 - Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
- Άλλες μυοσκελετικές διαταραχές:
 - Οστεοπενία/Οστεοπόρωση
 - Μυοπάθεια/προσβολή μυών
 - Δευτεροπαθής υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια



Ανθρώπινο Μικροβίωμα

Αύγουστος
1881

Διεθνές Ιατρικό Συνέδριο
“ιστορικό και αδιαμφισβήτητο
το μεγαλύτερο που έχει
διοργανωθεί”¹

- Διεθνής αποδοχή του ρόλου των βακτηρίων στην Ιατρική, Χειρουργική και τη Δημόσια Υγεία



Τέλη 19ου
και κατά τη
διάρκεια 20^{ου}
αιώνα

- Αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης.
- Κατά τα τέλη 20^{ου} αι., >4% οι θάνατοι από λοιμώξεις².

Παρόν

Ανθρώπινο εντερικό
μικροβίωμα

Δημιουργείται η ανάγκη επανεξέτασης της παθοφυσιολογίας, κάτω από
το πρίσμα του μικροβιώματος.



Διερεύνηση του Ανθρώπινου Μικροβιώματος

Λεπτομερής περιγραφή της
σύνθεσης της μικροχλωρίδας
του εντέρου



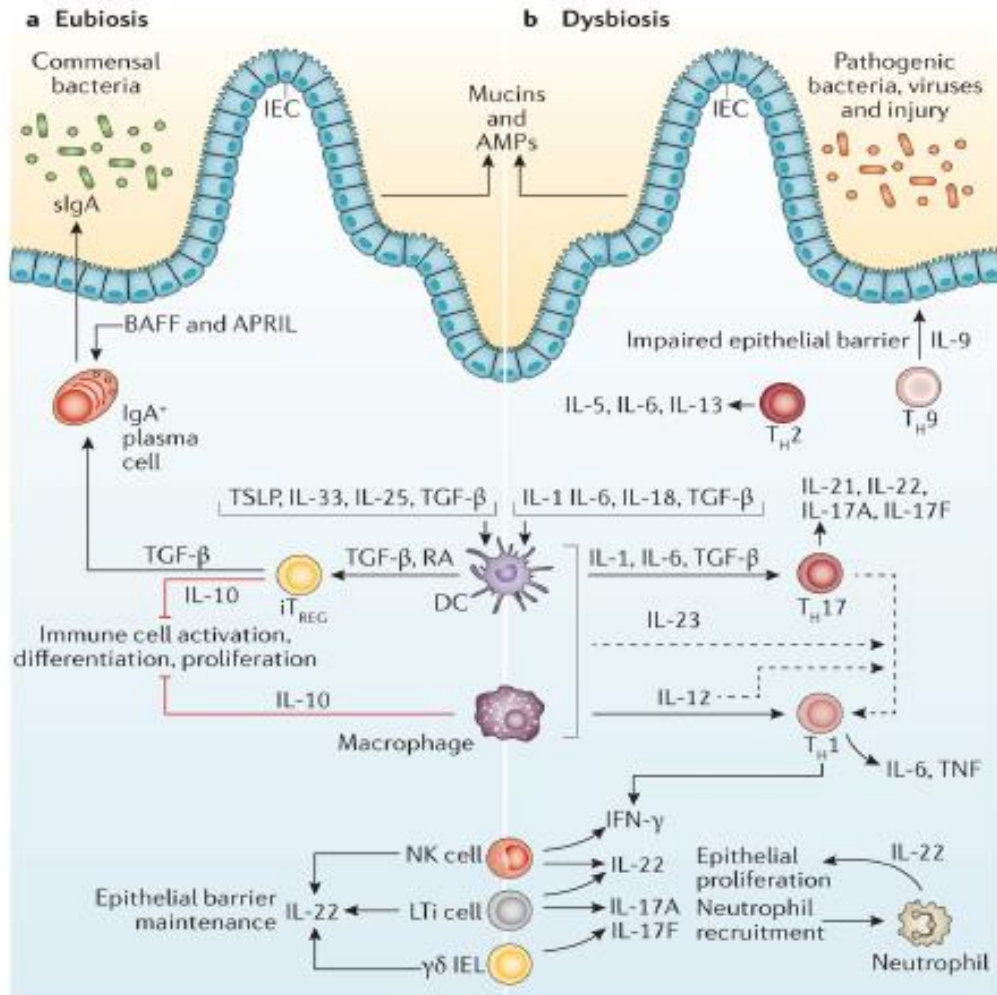
Αλληλουχία
16S ribosomal RNA γονιδίου, PCR.

Προσδιορισμός
αλληλουχίας DNA
Στατιστική ανάλυση
Ανάλυση δεδομένων



Συστηματική διερεύνηση του
Ανθρώπινου Μικροβιώματος και της
αλληλεπίδρασης του με τον ξενιστή





Εντερική ομοιοστασία και φλεγμονή

- Σε υγιείς ξενιστές, η ακεραιότητα του εντερικού βλεννογόνου και ο ανοσολογικός φραγμός διατηρεί την εντερική ομοιοστασία.
- Σε ανοσοανεπαρκείς ασθενείς, αναπτύσσεται εντερική φλεγμονή όταν εκτίθενται στην εντερική μικροχλωρίδα και σε παθογόνους μικροοργανισμούς.



Παράγοντες που επηρεάζουν την Δυσβίωση

Διατροφή



Ξενοβιοτικά



Λοιμώξεις



Περιβάλλον

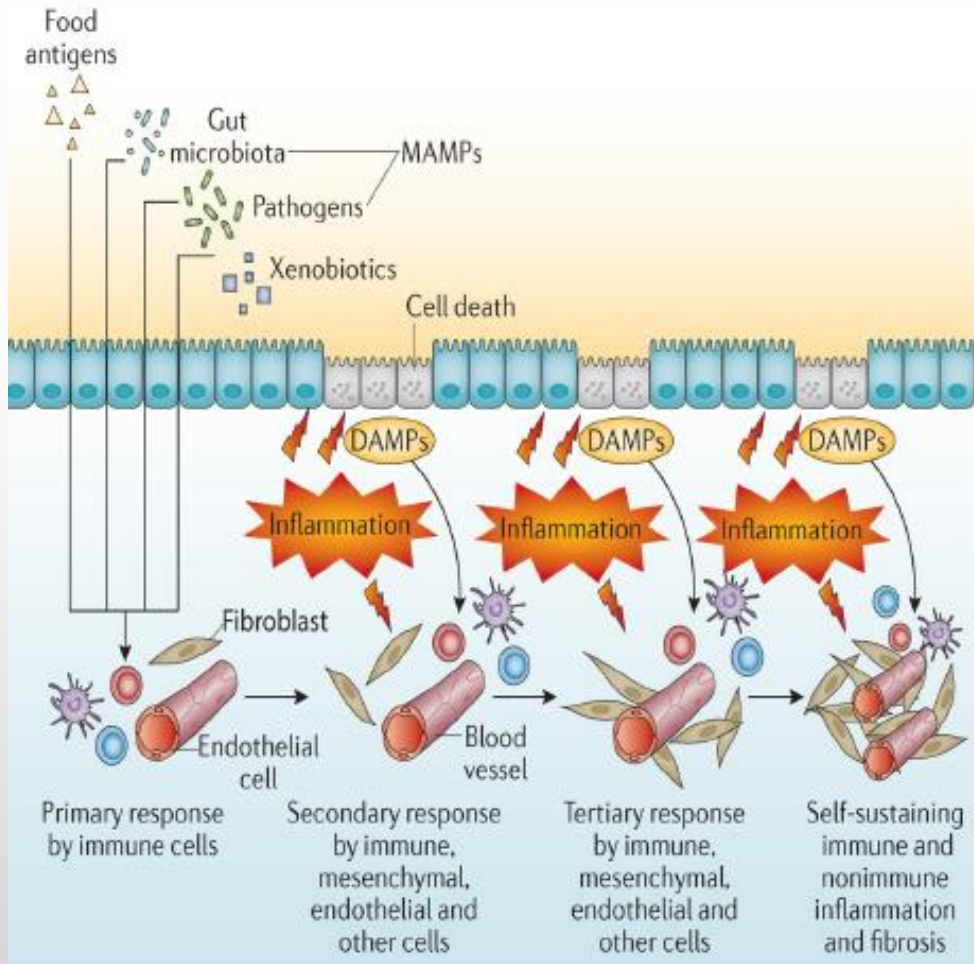


Κληρονομικότητα



Ανοσοποιητικό





- Chronic intestinal inflammation induced by multiple exogenous and endogenous signals and mediated by multiple immune and nonimmune cells



Επίδραση της Διατροφής στο Εντερικό Μικροβίωμα



Δίαιτα Δυτικού τύπου^{1,2}:

- Αύξηση σε *Bacteroides* & *Enterobacteria*
- Μείωση σε *Bifidobacteria*, *Lactobacillus* γ *Eubacteria*.



Μεσογειακή Δίαιτα¹:

- Αύξηση σε *Bacteroides*, *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Eubacteria*, *Roseburia*.
- Μείωση σε *Clostridium* γ *Escherichia coli*.



Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης:

Μελέτες σε υγιείς^{6,7}:

- Μείωση σε «**καλά**» βακτήρια: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus bromii* and *Roseburia feces*.
- Αύξηση σε «**κακά**» βακτήρια: *Enterobacteriaceae* and *E. coli*.



Δίαιτα Vegetarian /Vegan:

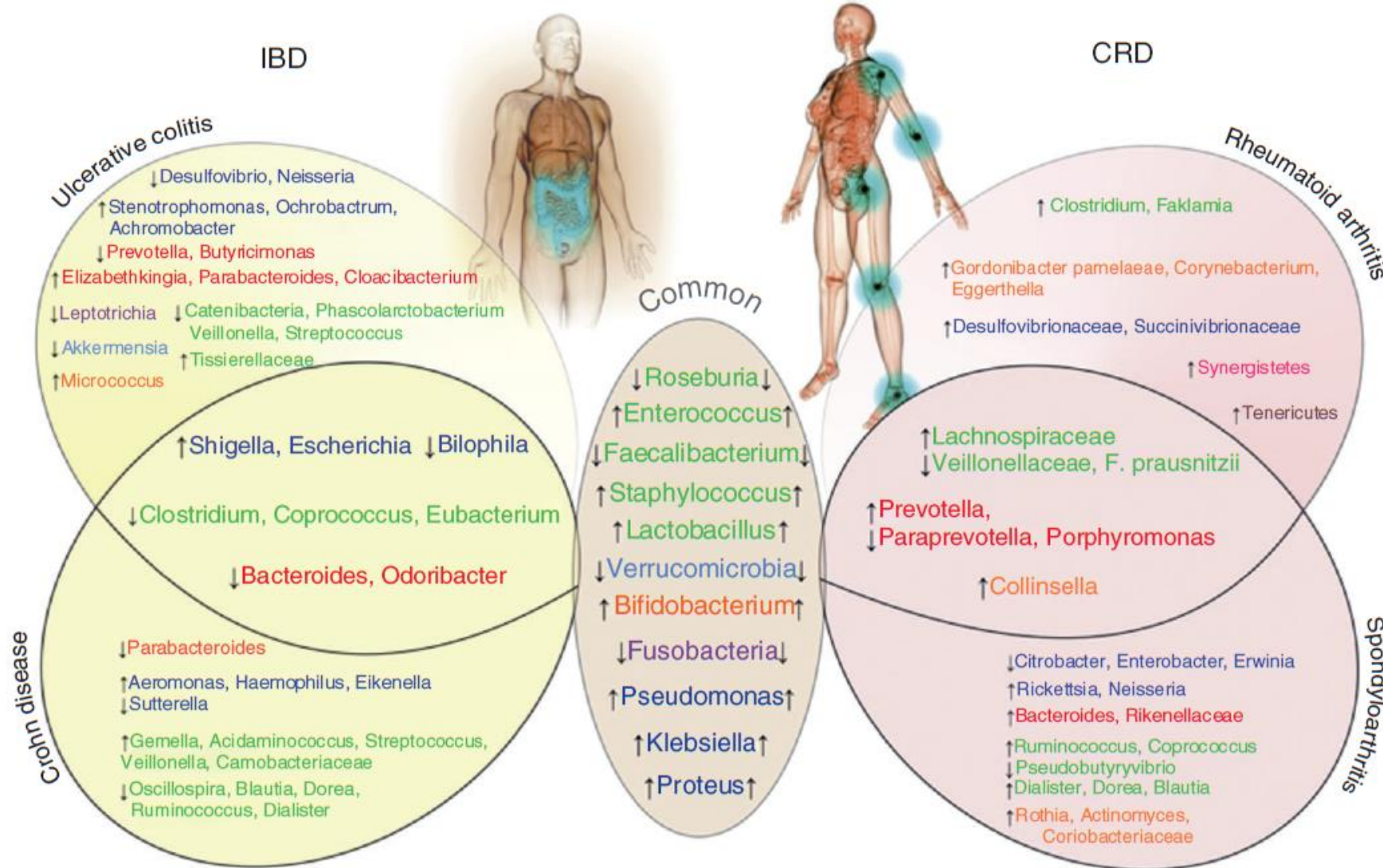


- Χαμηλά ποσοστά *Clostridium cluster XIVa*, *Bilophila wadsworthia*, *Bifidobacterium* and *Bacteroides*, αλλά υπάρχουν κλινικές μελέτες που δεν δείχνουν διαφορές στο μικροβίωμα^{6,7}.

F ERMENTABLE
O LIGOSACCHARIDES
D ISACCHARIDES
M ONOSACCHARIDES
A ND
P OLYOLS

Δίαιτα χωρίς φυτικές ίνες:

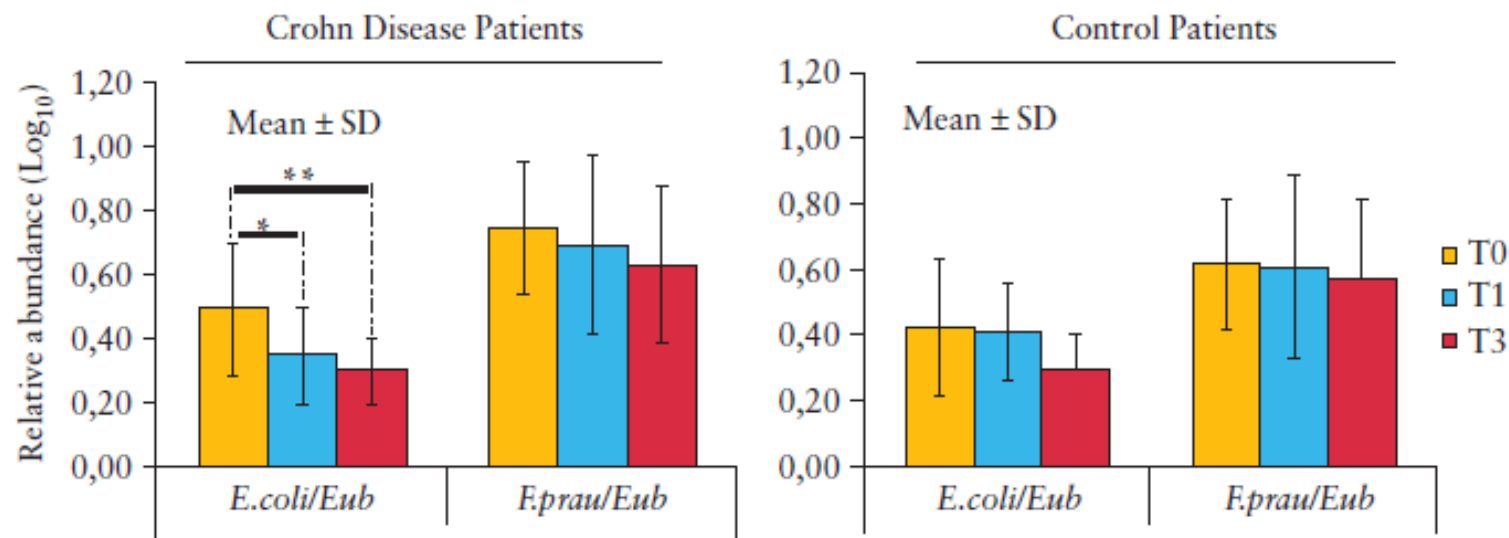
- Μείωση σε *Clostridium cluster IV*, *Propionibacteriaceae*, *Akkermansiamuciniphila*, *Ruminococcus gnavus* and *Bifidobacteria ligands*².



Ομοιότητες & διαφορές στο εντερικό μικροβίωμα σε ασθενείς με IBD & CRD



Αλλαγές στο Εντερικό Μικροβίωμα μετά από θεραπεία με Adalimumab για CD



Busquets D and collaborators¹ επιβεβαίωσαν αλλαγές στην εντερική χλωρίδα μετά 3μηνη θεραπεία με **adalimumab**.

Firmicutes ήταν το κύριο φύλο που επιβίωσε, ενώ *Ruminococcus* & *Clostridium spp.* ελάττωσαν τους πληθυσμούς τους



Αλλαγές στο Εντερικό Μικροβίωμα μετά από θεραπεία με Adalimumab για CD

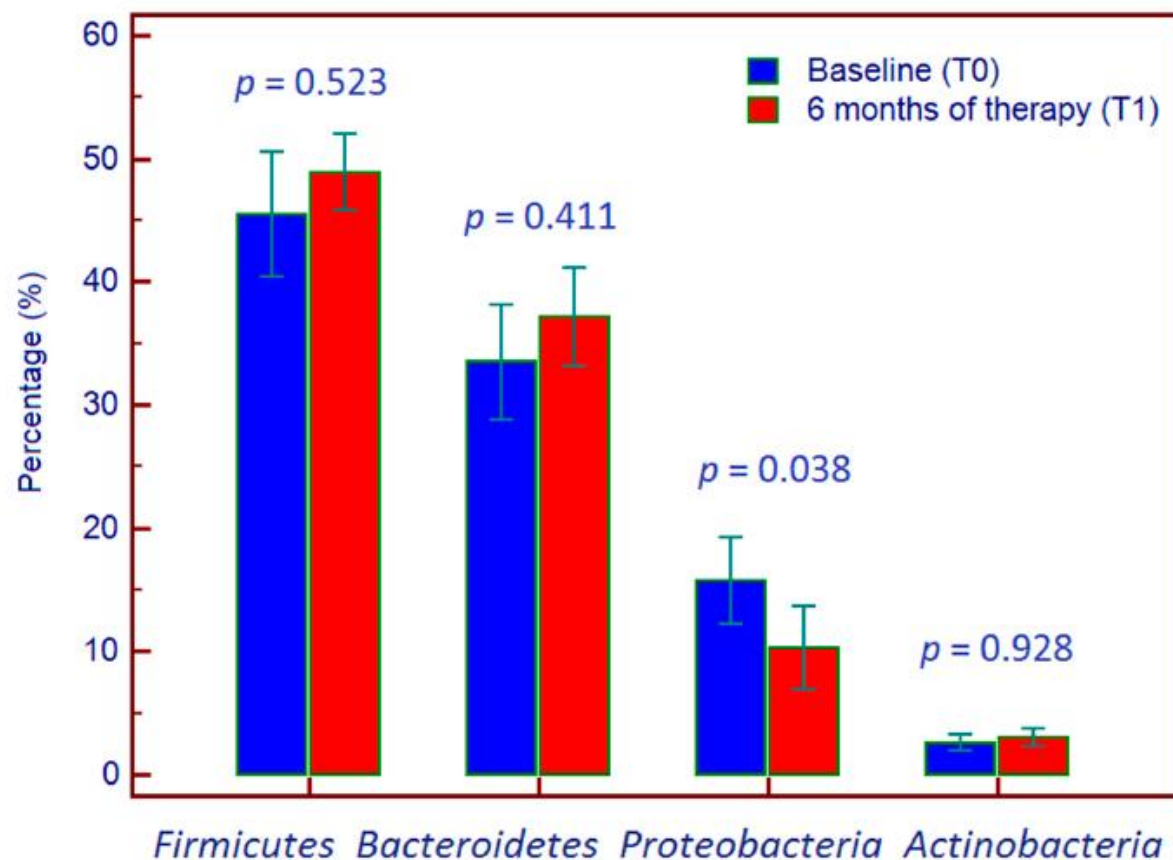


Figure 2. Per cent composition of phyla of bacterial microbiome at baseline and six months after starting adalimumab therapy.

Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία με Adalimumab εμφάνισαν αύξηση στους πληθυσμούς βακτηρίων που αντιστρέφουν την δυσβίωση



29 Οκτωβρίου
- 01 Νοεμβρίου

Ξενοδοχείο Valis, Βόλος

2020

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ!