

TULBURĂRI DE CREȘTERE ÎN ARTRITA JUVENILĂ CRONICĂ

Codrina Ancuța, Rodica Chiriac

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

Rezumat

Tulburările de creștere sunt frecvent raportate în bolile cronice cu debut juvenil, în special în artrita juvenilă cronică (AJC). Mecanismele implicate sunt multiple, rol esențial deținând inflamația cronică (tipar citokinic pro-inflamator, cu implicații locale asupra cartilajului de creștere și sistemic) și terapia cronică cu glucocorticoizi. Articolul de față orientează asupra patogeniei și pattern-ului anomaliilor de creștere caracteristice AJC.

Cuvinte cheie: artrită juvenilă cronică, tulburări de creștere, cartilaj de creștere

Summary

Growth abnormalities in juvenile idiopathic arthritis

Pediatric chronic inflammatory disorders such as juvenile idiopathic arthritis (JIA) may present with growth disturbances, ranging from growth retardation to local acceleration of growth in the affected limb. Several pathogenic mechanisms are currently discussed including increased pro-inflammatory cytokines (that may interfere with growth signaling pathways through either local effect in the growth plates of long bones or systemic effects), chronic corticosteroids, protein, and caloric deprivation. This article reviews data regarding impaired growth plate chondrogenesis and patterns of growth failure in JIA.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, growth disturbances, growth plate

INTRODUCERE

Tulburările de creștere (localizate, generalizate) și anomaliile densității minerale osoase (DMO) reprezintă complicații frecvent raportate în numeroase afecțiuni cronice cu debut juvenil. Între acestea un loc aparte îl ocupă bolile cu determinism imuno-inflamator, reumatismale (ex. artrita juvenilă cronică, AJC) și non-reumatismale (ex. boala inflamatorie intestinală, insuficiența renală cronică IRC și fibroza chistică). Toate aceste entități au o serie de mecanisme patogenice comune, potențial implicate în geneza tulburărilor de creștere și DMO, și anume (1, 2, 3):

- inflamația cronică, proces complex caracterizat prin predominanța unui tipar citokinic pro-inflamator, definit prin exces de IL-1 β , TNF α și IL-6,
- deprivarea protein-calorică, cu expresia majoră malnutriția/malabsorbția,
- uremia/acidoza metabolică, elemente ce constituie apanajul etapelor avansate ale IRC,
- interferarea acțiunii sistemului hormon de creștere (HC)/IGF-1 (*insulin-like growth factor*) asupra cartilajului de creștere (CC) și
- corticoterapia sistemică cronică.

CONDROGENEZA CARTILAJULUI DE CREȘTERE

Creșterea staturală este rezultatul unui proces fiziologic de osificare endondrală a CC situat la interfața epifiză/metafiză a oaselor lungi. Perioada de creștere se caracterizează printr-un echilibru între cele două procese ce o guvernează – condrogeneza CC și remodelarea, transformarea în os nou a CC, eveniment ce are loc la nivelul marginii metafizare. Lărgimea CC rămâne cvasi-constantă până la formarea os nou, de fapt, în stadiile terminale ale creșterii, acesta se îngustează progresiv până la dispariție. Încetarea creșterii este rezultatul unui control sistemic și al fuziunii epifizei cu metafiza (1, 2).

CC are o organizare bine definită, atât din punct de vedere structural cât și funcțional, condrocitele (Co) celor trei straturi prezentând particularități de distribuție și diferențiere.

Rata condrogenezei, principalul determinant al creșterii osoase, este dependentă de o serie de variabile, între care cinetica proliferativă, mărimea pool-ului proliferativ, sinteza matricii extracelulare și numărul Co hipertrofice (1, 2, 3). Orice factor exogen care perturbă aceste variabile poate fi incriminat în patogenia tulburărilor de creștere osoasă.

Diferențierea și maturarea condrocitară, dezvoltarea și remodelarea osoasă secundară sunt controlate de numeroși factori cu acțiune sistemică sau locală (autocrină/paracrină) ce includ citokinele proinflamatorii, IL-1 β și TNF α , implicate, în concentrații fiziologice, în modularea expresiei genice și maturării condrocitelor CC, dezvoltarea și reglarea remodelării osoase, inițierea și controlul creșterii; vitamina D și metabolizii săi activi; PTH *related peptide*; *Fibroblast Growth Factor*, FGF, *Transforming Growth Factor*, TGF, *Bone Matrix Protein*, BMP; sistemul GH/IGF-1; hormonii sexuali steroizi (androgeni, estrogeni) (1, 2, 3).

SISTEMUL HC/IGF-1

Principalii factori reglatori ai creșterii osoase post-natale sunt HC și IGF-1, sistemul efector HC/IGF-1 prezentând efect dual la nivelul Co CC (1, 2). Astfel:

- HC acționează direct asupra CC prin intermediul receptorilor HC-R exprimați constitutiv pe Co. Efectele sunt mediate de IGF-1, însă cercetări recente sugerează și intervenția mecanismelor non-IGF-1-mediate. HC induce activarea Co aparținând zonei de repaus și stimulează intrarea lor în faza proliferativă, amplifică sinteza IGF-1 și determină expansiunea clonală a coloanelor de Co, promovând creșterea prin acțiune locală, auto/paracrină (1, 2).
- IGF-1 este, de asemenea, exprimat constitutiv pe suprafața Co aparținând tuturor zonelor de maturare ale CC, expresia maximă a mRNA IGF-1 fiind înregistrată în zona hipertrofică. Acesta promovează direct proliferarea și hipertrofia Co CC. De menționat că rolul *princeps* în creșterea post-natală îl deține sinteza locală de IGF-1, deși principalul determinant al nivelului seric este de proveniență hepatică (1, 2).

Se pare că anomaliile sistemului HC/IGF-1 constituie mecanismul principal al tulburărilor de creștere secundare AJC, tulburări ce reflectă afectarea creșterii longitudinale a oaselor lungi. Numeroase studii recente demonstrează pattern secretor pulsatil normal al HG în AJC, dublat de un nivel scăzut al IGF-1 și ligandului său, IGF-BP3, elemente ce sugerează rezistență la HC (1, 2, 3).

MECANISMELE TULBURĂRILOR DE CREȘTERE DIN ARTRITA JUVENILĂ CRONICĂ

Principalele mecanisme responsabile de tulburările de creștere din AJC sunt inflamația cronică,

corticoterapia sistemică de durată și deficitul caloric/nutrițional (1, 2, 3, 4).

INFLAMAȚIA CRONICĂ

AJC este prin excelență un model de inflamație cronică, fiind raportate concentrații anormale în exces, de IL-1, în special fracțiunea IL-1 β , TNF α și IL-6. Intervenția acestor citokine (CK) în creștere presupune atât efecte sistemice cât și efecte locale, directe, asupra CC (1, 2, 3).

- *Efectele sistemice ale CK pro-inflamatorii în determinismul anomaliilor de creștere din AJC.*

IL-6, a cărei concentrație crescută în AJC explică manifestările clinice și de laborator, este implicată în tulburările de creștere prin efecte directe asupra IGF-1, fapt demonstrat inițial pe modele experimentale, apoi validat prin studii clinice umane. În condiții normale, IGF-1 circulă legat de *IGF-binding protein 3* (IGF-BP3) și o subunitate acid labilă (*acid-labile subunitary*, ALS) în cadrul complexului terțiar (150kDa), durata sa de viață fiind în acest mod semnificativ crescută (până la 16 ore) (1, 2). AJC se caracterizează prin concentrații serice scăzute de IGF-1, în condițiile în care sinteza hepatică este normală, concentrații serice scăzute de IGF-BP3 intact (38-42kDa), rezultat al sintezei hepatice deficitare (celulele Kupfer exprimă constitutiv receptori pentru IL-6, fiind afectată direct sinteza IGF-BP3) și proteolizei serice accentuate (sinteză crescută de proteaze de tipul catepsinei B, C, matrix-metaloproteinazelor), nivel seric normal al ALS (1, 2, 3).

Afectarea formării complexului terțiar are repercursiuni asupra nivelului seric al IGF-1, prin *clearance* accelerat. Practic, concentrațiile crescute de IL-6 sunt responsabile de scăderea nivelului seric al IGF-BP3 intact, asociere defectivă a IGF-1 în complexul terțiar, scădere marcată a timpului de înjumătățire al IGF-1, *clearance* accelerat și scăderea consecutivă a concentrației serice a IGF-1, elemente ce sunt traduse în anomaliile de creștere caracteristice bolii (1, 2, 3).

IL-1 β în exces este responsabilă de scăderea nivelului circulant al IGF-1 și ALS (prin sinteză hepatică deficitară și scăderea expresiei HC-R hepatocitar) și de creșterea expresiei hepatice a IGF-BP1 și, în consecință, inhibarea bioactivității IGF-1. Studiile au demonstrat că forma IGF-BP1 fosforilată are afinitate crescută pentru IGF-1, mai mare comparativ cu cea a IGF-1R, fapt ce permite formarea complexului IGF-1-IGF-BP1 și previne legarea IGF-1 de receptorul său. IL-1 nu influențează însă sinteza IGF-BP3 (1, 2, 3).

Numeroase cercetări recente au demonstrat că sinteza excesivă a *TNF α* determină anomalii de creștere; intervenția sa asupra sistemului HC/*IGF-1* nu a fost însă studiată în mod particular în AJC (1, 2).

• *Efectele locale ale CK pro-inflamatorii în determinismul anomaliilor de creștere din AJC*

Concentrațiile crescute de IL-1b inhibă diferențierea (inhibă proliferarea și creșterea, scad activitatea fosfatazei alcaline în faza hipertrofică) și stimulează apoptoza Co CC, inhibă expresia genelor proteinelor matriciale specifice (colagen tip IX și X, agrecan), crește sinteza ADN, ceea ce implică creștere excesivă encondrală a membrului afectat (în AJC forma oligo-articulară, în funcție de vârsta de dezvoltare) (1, 2, 3).

TNF α exercită efecte sinergice cu IL-1 β referitor la inhibarea diferențierii și creșterea apoptozei condrocitare, inhibarea expresiei genelor proteinelor matriciale specifice, creșterii sintezei ADN și promovării creșterii excesive encondrale. Mai mult, s-a demonstrat că excesul de *TNF α* inhibă sinteza proteoglicanilor specifici, efect sinergic cu IL-17 (1, 2, 3).

IL-6 în exces inhibă proliferarea și hipertrofia Co CC și expresia genelor proteinelor matriciale specifice (colagen tip II, agrecan, proteine de legătură). Studii recente au relevat efecte contradictorii asupra sintezei de proteoglicani (PG): concentrațiile anormal de mari ale IL-6 scad efectul *IGF-1* asupra sintezei de PG. IL-6 este necesară pentru inhibarea sintezei PG dependentă de IL-1 (1, 2, 3). Se pare că expresia scăzută a IL-6R condrocitar este implicată în efectele locale ale IL-6 asupra CC (1, 2). Oncostatin M, membru al familiei IL-6, induce lezarea CC IL-1-dependentă, ceea ce presupune depleție de PG și pierderea integrității matricii extracelulare (1, 2, 3).

Mecanismele prin care CK pro-inflamatorii induc anomalii de creștere în ACJ sunt multiple.

Interferarea semnalizării *IGF-1* presupune intervenție în una sau mai multe dintre următoarele etape: legarea *IGF-1* de receptorul membranar *IGF-1R*, fosforilarea substratului receptorului insulenic (*Insuline Substrate Receptor, ISR*), activarea căii *MAP-kinazei* (p44/42, Erk1/ Erk2), activarea căii fosfatidil-inozitol 3-kinazei, PI-3K; fosforilarea Akt. Se știe că legarea *IGF-1* se realizează prin intermediul unei familii de receptori solubili (*IRS*), declanșând procesul complex de autofosforilare responsabil de evenimentele ulterioare; dintre cei patru membri, doar *IRS-1* este exprimat la nivelul CC. Autofosforilarea sa activează secundar calea *MAP-kinazei* și PI-3K, cu efecte anti-apoptotice și proliferative condrocitare (1, 2, 3).

Concentrațiile anormale de IL-1b și *TNF α* nu afectează însă în AJC cascada *IGF-1* la nivel de receptor (nu scad expresia receptorului tirozin-kinazic condrocitar, nu alterează afinitatea *IGF-1R* pentru substratul său, nu inhibă activitatea intrinsecă a receptorului), ci inhibă direct fosforilarea *IRS-1*, inducând rezistență la *IGF-1* în CC; cresc nivelul ceramidei (mesager secund lipidic pe baza de sfinгоzină) interferând acțiunea *IGF-1* în creșterea CC; cresc expresia tisular-specifică a SOCS (familie de proteine supresoare a semnalizării CK), în special SOCS-3 (1, 2). Legarea CK de receptorul condrocitar determină activarea JAK-STAT, induce mARN SOCS și inhibă direct fosforilarea prin degradarea *IRS-1* (1, 2, 3).

TNF α în concentrații crescute inhibă calea MAPK, previne translocarea intranucleară a PI-3K și inhibă fosforilarea și activarea Akt, promovând apoptoza și scăderea proliferării Co CC (1, 2, 3).

Interferarea semnalizării HC. Concentrația crescută a CK pro-inflamatorii cum este cea din AJC este responsabilă de inhibarea efectelor HC asupra CC prin următoarele mecanisme: interferarea semnalizării la nivel de receptor (HC-R), inducerea expresiei proteinelor SOCS-SOCS2 prin participarea IL-1b și *TNF α* , și SOCS3 hepatic ca rezultat al excesului de IL-6. În consecință, asistăm la o rezistență la HC caracteristică bolilor inflamatorii cronice (1, 2, 3).

Down-reglarea expresiei genei Sox9 este un factor reglator al diferențierii condrocitare și formării cartilajului. IL-1b și *TNF α* determină scăderea expresiei genei SOCS9 mediată de *NF-kB*, inducând scăderea expresiei genelor markerilor specifici - colagen II, IX, XI, agrecan (1, 2, 3).

Creșterea apoptozei celulare, mediată de *TNF α* prin legarea de receptorul *TNF-R1*, necesită participarea *FADD* (*Fas-Associated Death Domain*), element-*trigger* pentru caspază, ceea ce are ca rezultat apariția anomaliilor de creștere (1, 2, 3).

Interferarea axei gonadale – steroizi sexuali. CK pro-inflamatorii au capacitatea de a interferă steroidogeneza gonadală, modulând efectele steroizilor sexuali asupra CC. Astfel, *TNF α* , IL-1 β și IL-6 în exces inhibă steroidogeneza celulelor Leydig, *TNF α* și IL-1 β inhibă steroidogeneza gonadotropin-stimulată a celulelor ovariene nediferențiate, în timp ce *TNF α* inhibă capacitatea dihidrotestosteronului de a induce proliferare celulară și scade expresia receptorilor pentru androgeni și mARN; IL6 crește expresia genei receptorului pentru androgeni (1, 2, 3).

EFECTELE GLUCOCORTICOIZILOR ASUPRA CREȘTERII ÎN ARTRITA JUVENILĂ CRONICĂ

Corticoterapia sistemică sau locală reprezintă una din opțiunile terapeutice în AJC, funcție de forma de boală. Bine-cunoscutele efecte anti-inflamatorii și imunosupresive ale glucocorticoizilor (GC) sunt dublate de numeroase efecte secundare, cele osoase și la nivel de cartilaj fiind adesea raportate și dependente de tipul, doza și durata administrării (risc crescut în primele 6 -12 luni) (4).

Afectarea condrogenzei CC, având ca expresie majoră afectarea creșterii longitudinale a osului, se realizează prin următoarele mecanisme: scăderea proliferării și hipertrofiei Co CC, creșterea apoptozei (creșterea expresiei proteinelor apoptotice – caspaza 3 și Bax, scăderea expresiei proteinelor anti-apoptotice Bcl-x, Bcl-2), afectarea/scăderea vascularizației CC, inhibarea mitozei Co CC, inhibarea sintezei și degradării colagenului, inhibarea secreției pulsatile endogene a HC prin creșterea tonusului somatostatinelui, reducerea expresiei HC-R și inhibarea legării HC la receptor, inhibarea activității IGF-1 (1, 2, 3, 4).

Efectele GC asupra DMO sunt reprezentate pe de o parte de scăderea formării osoase (inhibarea osteoblastogenezei și activării osteoblastelor) și promovarea apoptozei osteoblastelor și osteocitelor, iar pe de altă parte de accentuarea resorbției osoase (creșterea duratei de viață, recrutării și activării osteoclastelor). De asemenea, balanță negativă a calciului, tradusă prin creșterea excreției renale și intestinale, susține activarea osteoclastelor prin hiperparatiroidism secundar și accelerarea remodelării osoase. Mai mult, corticoterapia cronică este responsabilă și de afectarea funcției gonadale, prin efect direct sau indirect-hipofizar (4).

TIPARUL TULBURĂRILOR DE CREȘTERE DIN ARTRITA JUVENILĂ CRONICĂ

În funcție de forma de AJC ne confruntăm cu un *pattern* diferit al tulburărilor de creștere. Astfel, AJC sistemică este caracterizată printr-o întârziere generalizată în creștere, așa numitul retard staturo-ponderal, corelată cu perioadele de activitate ale bolii; în perioadele de remisiune normalizarea taliei poate fi completă, în funcție de vârsta de debut a suferinței. Forma oligo-articulară se însoțește de creșterea excesivă, localizată, a membrului afectat, cu două mențiuni: debutul sub 3 ani conduce la creșterea în lungime a membrului, în timp ce debutul peste 9 ani determină fuziunea precoce epifizială însoțită de scurtarea membrului respectiv.

Administrarea precoce a GC intra-articular evită discrepanța de lungime, dar poate inhiba creșterea membrului controlateral (1, 2, 5).

Anomaliile locale de creștere sunt raportate în 30% din AJC poliarticulară, 40% AJC sistemică și peste 50% din formele oligo/pauci-articulare de boală. Au fost aduși în discuție și factori ce influențează creșterea locală, și anume: fluxul sangvin arterial, suferința aparatului musculo-ligamentar, sinovita exudativă/erozivă, subluxațiile, consecințele principale fiind afectarea/distrugearea centrilor de creștere osoasă, creșterea/accelerarea vârstei osoase și închiderea prematură a CC (1, 2, 5).

Artrita de genunchi, în funcție de vârsta de apariție determină: sinovită exudativă urmată de *over-growth* și diferențe de lungime ale membrului inferior, membrul afectat fiind mai mare comparativ cu cel normal dacă survine sub 3 ani. În etapa 3-9 ani, dacă inflamația este controlată, nu se mențin diferențe de lungime ale membrului inferior dar peste 9 ani apar tulburări de creștere, prin închiderea precoce a epifizei cu scurtarea permanentă a membrului inferior afectat (1, 2, 5).

Artrita de pumn generează de obicei defecte de creștere decelabile radiologic. Dacă debutul este precoce, crește vârsta osoasă, persistența inflamației cronice determinând fuziunea oaselor carpului. Apar diferențe de lungime ale celor două oase ale antebrațului: ulna rămâne inferioară radiusului prin creștere epifizară deficitară, fapt ce determină migrarea ulnară a oaselor carpului, subluxație și deformare severă (1, 2, 5). Metacarpienele IV și V pot prezenta anomalii de creștere de tipul brahidactiliei, prin același mecanism de închidere precoce epifizeală (5).

Afectarea articulației coxo-femorale, raportată în 35% din cazuri, este definită prin defect de creștere al osului iliac, *coxa valga*, lărgirea/aplatizarea capului femural, anomalii ale colului (fuziune prematură) (5).

Dintre segmentele coloanei vertebrale, doar coloana cervicală este implicată în anomaliile de creștere în AJC generând bloc C2-C3 cu reducerea dimensiunilor corpilor vertebrai adiacenți (5). Micrognatismul este clinic evident în 20% cazuri, iar radiologic în procent dublu, în timp ce hipoplazia mandibulară, rezultat al dezvoltării procesului inflamator la nivelul articulației temporo-mandibulare sau afectării coloanei cervicale, determină devierea hemifaciesului respectiv (5).

Anomaliile generale de creștere, raportate în 11-40% din cazurile de AJC sunt generate prin mecanisme multiple. Inflamația cronică și nivelul crescut al CK pro-inflamatorii, în special în formele

active de boală, dar și durata episodului evolutiv, condiționează creșterea. În absența închiderii premature a cartilajului de creștere, talia revine la limitele normale în circa 2 -3 ani în perioadele de remisiune. Corticoterapia locală și sistemică, în funcție de doză (>5mg/m²/zi) și durată (>6 luni) și deficitul nutrițional intervin atât prin aport caloric și de vitamine esențiale scăzut, cât și prin nevoi metabolice crescute (1, 2, 5).

Statura semnificativ mică este definită ca *height standard deviation score (HSDS)* sub 2 deviații (1, 2, 5).

MANAGEMENT-UL TULBURĂRILOR DE CREȘTERE DIN ARTRITA JUVENILĂ CRONICĂ

Literature de specialitate promovează două direcții de abord terapeutic – terapia biologică cu agenți anti-*TNFα* și terapia cu hormon de creștere uman (HCU).

Terapia biologică anti-*TNFα* reduce în primul rând procesul inflamator cronic și, în consecință, restabilește *growth velocity* (definită ca modificarea *HSDS* pe durata de urmărire) în formele severe active de AJC. Studiile au demonstrat că achiziția

staturală este superioară pentru copiii cu retard statural maxim (1, 2, 6).

Terapia cu HCU are ca indicație principală tulburările de creștere și densitate minerală osoasă induse de administrarea cronică de GC. Administrarea de doze suprafiziologice promovează creșterea longitudinală a oaselor, având eficacitate pe *HSDS* și *height velocity*, previne deteriorarea ulterioară a creșterii, contrabalansează statusul catabolic indus de inflamația cronică și terapia cu GC, crește DMO, interferând *turnover*-ul osos și compoziția corporală. Rezultatele sunt superioare în formele de AJC cu activitate medie/moderată (7, 8).

În concluzie, tulburările de creștere și anomalii de DMO sunt complicații frecvent raportate în bolile cronice cu debut juvenil, în special în AJC. Mecanismele implicate sunt multiple, rol esențial deținând inflamația cronică (*pattern* citokinic pro-inflamator caracterizat prin creșterea nivelului IL-1β, *TNFα*, IL-6) și terapia cronică cu GC. Terapia patogenică biologică (agenți anti-*TNFα*) și/sau cu HCU promovează creșterea, beneficiul fiind maxim în formele moderate/severe AJC, în funcție de vârsta la care a debutat boala.

BIBLIOGRAFIE

1. MacRae VE, Parquharson C, Ahmed SF – The pathophysiology of the growth plate in juvenile idiopathic arthritis, *Rheumatology* 2006, 45: 11-19
2. MacRae VE, Wong SC, Farquharson C, Ahmed SF – Cytokine actions in growth disorders associated with pediatric chronic inflammatory diseases, *Int J Mol Med* 2006, 18: 1011-1018
3. De Luca F – Impaired growth plate chondrogenesis in children with chronic illnesses, *Pediatr Res* 2006, 59: 625-629
4. Musthaq T, Ahmed SF – The impact of corticosteroids on growth and bone health, *Arch Dis Child* 2002, 87: 93-96
5. White PH – Clinical features of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric rheumatology*, in: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS etc „Rheumatology”, 3rd Ed, Mosby, New York, 2003: 959-975
6. Wilkinson N, Jackson G, Gardner-Medwin J – Biological therapies for juvenile arthritis, *Arch Dis Child* 2003, 88:186-191
7. Grote FK – Growth hormone treatment in children with rheumatic disease, growth retardation and osteopenia, *Arch Dis Child* 2006, 91: 56-60
8. Bechtold S – GH therapy in juvenile chronic arthritis: results of a two-year controlled study of growth and bone, *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86 : 5737-5744

Vizitați *site-ul*

SOCIETĂȚII ROMÂNE DE REUMATOLOGIE

www.srreumatologie.ro