

# Akut Eklem Romatizmasının Patogenezinde Yeni Görüşler

## THE PATHOGENESIS OF ACUTE RHEUMATIC FEVER

Yavuz BAYKAL\*, Kenan SAĞLAM\*, Mustafa TURAN\*\*

\* Doç.Dr.,GATA İç Hastalıkları BD,

\*\* Doç.Dr.,GATA Hidroklimatoloji AD, ANKARA

### Özet

*Akut romatizmal ateşin (ARA) patogenezini iyi anlaşılması- na rağmen yine de bazı karanlık noktalar vardır. Esas olayın, kalıtsal olarak immünolojik anormallik gösteren ve romatojenik potansiyele sahip A grubu  $\beta$  hemolitik streptokok (AGBHS) enfeksiyonlu kişilerde olduğu görülür. Streptokok antijeninin anormal işleme tabi tutulması veya self antijenin anormal ekspresyonu, sellüler immün cevabın artmasına neden olur. Bu olay daha sonra da konakçı doku hasarına ve çapraz reaksiyon gösteren antikorların oluşumuna yol açar. Süperantijenler ve kopatojenler de patogenezde önemli rol oynayabilirler.*

**Anahtar Kelimeler:** Akut romatizmal ateş (ARA)

T Klin Tıp Bilimleri 1998, 18:231-235

### Summary

*Although the pathogenesis of acute rheumatic fever (ARF) completely understood, there are some points that remain obscure. The essential ingredient appears to be an individual with inherited immunological abnormalities encountering a strain of group A streptococcus (GAS) with rheumatogenic potential, possibly related to the presence of antigens cross-reactive with human tissue. Abnormal processing of GAS antigens and/or abnormal expression of self antigens result an exaggerated cellular immune response with consequent damage to host tissue and the production of cross-reactive antibodies. Superantigens and copathogens may also play a role.*

**Key Words:** Acute rheumatic fever

T Klin J Med Sci 1998, 18:231-235

Akut romatizmal ateş sıklığı, gelişmiş ülkelerde önemli oranda azalmasına rağmen tam olarak yok edilememiştir. Bazı gelişmiş ülkelerin yerli halkı arasında da hastalığa rastlanmaktadır. ARA dünyada en sık olarak Avusturalya'lı Aboroginal kökenli yerlilerde görülmektedir (1). A grubu  $\beta$  hemolitik streptokoklara karşı immünitedeki değişiklikler ARA'nın patogenezinde yıllardır kabul edilmektedir. Streptokokların direk dokuya yayılması ile ilgili görüşler uzun zamandır terkedilmiştir (2,3). ARA patogenezini ile ilgili görüşler şekilde gösterilmiştir (Şekil 1).

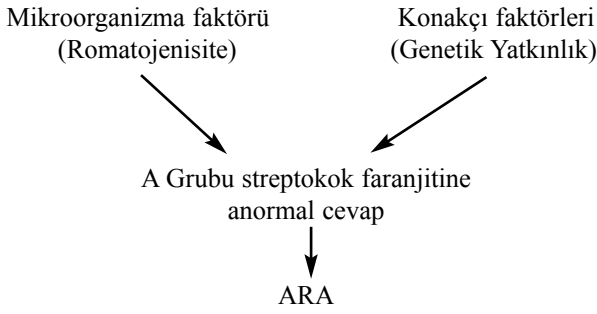
### Konakçı Faktörleri

ARA'nın ailevi bir eğilim göstermesi ikiz incelemeleri ile de doğrulanmasına rağmen yine de

bu ilişki zayıf bir özellik arz etmektedir. ARA'nın genetik yatkınlığı ile ilgili araştırmalar hakkındaki tartışmalar devam ederken, kalıtımın kısmen otozomal dominant kısmında otozomal resessif olduğu düşünülmektedir (4). ARA'lı hastaların aile bireylerinde de immün sistem hücreleri üzerinde özel antijenlerin ekspresyonunu gösteren kanıtlar vardır. ARA ve HLA antijenleri arasındaki ilişki artan sıklıklarla rapor edilmektedir. Bu ilişki daha çok HLA-DR lokusunda yoğunlaşmıştır. Bunlar içerisinde en çok rapor edilen HLA DR4 olup, daha az sıklıklarla HLA DR2, DR3, Drw53, DR 1.7 ve DW10 arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (5). Türk toplumunda romatizmal ateşli olgularda HLA 10 ve HLA-B23 antijenleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (6). Birçok B lenfosit antijenlerinin de ARA ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu antijenler, ilk olarak çok doğum yapmış kadınların serumunda bu antijene karşı oluşmuş antikorlar ile B lenfositlerinin etkileşmesi sonucu tanımlanmıştır. Daha sonra monoklonal antikorlar kul-

**Geliş Tarihi:** 14.12.1996

**Yazışma Adresi:** Dr.Yavuz BAYKAL  
GATA İç Hastalıkları BD  
Etlik/ANKARA



Şekil 1. Akut romatizmal ateşin patogenezi.

lanılarak ARA'lı hastaların B lenfositleri ile immünize edilmiş farelerde de bu antijenlerin arttığı tesbit edilmiştir. B lenfositlerle reaksiyon gösteren ve belirli düzeyde cut-off değeri kullanarak tesbit edilen bu antikorlardan biri olan D8/17, ARA'lı hastaların %100'de gösterilmesine rağmen kontrol grubunun sadece %14'de bulunmuştur. D8/17 antijeni ARA'lı hastaların B lenfositlerinin ortalama %33 ile etkileşim gösterir. Bu oran hastaların aile bireylerinde %14, kontrol grubunda ise %16 olarak tesbit edilmiştir. D8/17 non-HLA antijen olarak da bilinmektedir.

ARA'ya yatkın populasyon oranı hakkındaki bilgiler yetersizdir. Genetik belirteçler, kontrollerin %15-20'de bulunur. Akut faranjit olan heterojen bir toplumdaki kişilerin %2-3'de ARA gelişmektedir. Sporadik A grubu  $\beta$  hemolitik streptokok faranjitini takiben oluşan ARA sıklığı, genellikle hastalıktan daha seyrektr.

### Mikroorganizma Faktörleri

ARA atakları oranının faranjite neden olan organizmanın tipine bağlı olduğu açıkça gösterilmiştir. Bu olay faranjitin şiddeti ve organizmanın infektivitesi ile ilişkili değildir. Yapılan araştırmalarda özellikle M proteinlerinin 1, 3, 5, 6, 14, 19, 24, 27, 29 tiplerinin ARA ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüzey M proteini ARA patogenezinde önemli olup, özellikle klas I M proteinleri ile ilgili epitoplara ARA'ya neden olabilecekleri düşünülmektedir. Bu epitoplara insan dokuları ile çapraz reaksiyon verdikleri düşünülmektedir. M protein bölgeleri ile insan miyozin, tropomiyozin ve keratini arasında yakın bir benzerlik vardır. Ankapsüle hyaluronik asidin de ARA'ın patogenezinde rol oy-

nadığı kabul edilmektedir (7-9). Araştırmacıların, romatojenik faktör olarak M proteini üzerindeki araştırmaları yoğunlaşarak sürerken, ARA'nın M tipi ile olası ilişkisi sorgulanmaya başlanmıştır. Bunun nedeni AGBHS taşıyıcılığının yüksek olduğu endemik bölgelerde ARA ile ilişkili AGBHS suşları hakkında elde edilen ve M tipi ile ilişkisiz ya da genellikle cilt hastalıkları ile ilişkili M tipleri ile oluşmuş ARA'lı hastalardan sağlanan bilgilerdir (10). Tek başına M tipi birbirinden farklı organizmalara ait farklı genetik bilgileri taşıyabilir (11). Her ne kadar belli bir organizmanın romatojenik potansiyeli M proteini özelliklerine bağlı olabilirse de, ARA ile ilişkili pek çok suşun belli M tipi proteini taşıması, romatojenitenin M tipinden daha çok, suşa bağımlı olduğu düşüncesinin ağırlık kazanmasına neden olmuştur. Herhangi bir AGBHS tipi bakteri ARA oluşturma yeteneği kazanabilir. AGBHS'ların genetik materyallerini horizontal olarak transfer edebildikleri kanıtlanmıştır (12). Uygun şartlar altında romatojenik faktörler AGBHS suşları arasında birinden diğerine aktarılabilir. AGBHS infeksiyonu için endemik bölgelerde yapılan çalışmalarda tek kişide hatta tek yarada genetik olarak farklı AGBHS suşlarının bulunabileceği gösterilmiştir (13). Bu durum, genetik değişim için en uygun ortam olup endemik bölgelerde ARA ile ilişkili suşların neden geleneksel tiplere uymadığını veya sıklıkla M tiplemesinin yapılmadığını açıklayabilir (14).

Hücre duvarı ile ilişkili M proteine ilaveten AGBHS'ların diğer komponentleri olan hyaluronik asit kapsülü, hücre duvarı ile ilişkili grup spesifik karbonhidrat ve hücre duvarının kendisi hastalıkla ilişkili olabilir. Bu yapılar insan dokularının bir çoğu ile çapraz reaksiyon görürler. ARA'de çapraz reaksiyon gelişen dokularda, doku hasarı ortaya çıkar. Bu doku hasarları sarkolemmal membran, myokardial kardiak hücre miyozini, kalp kapağı glikoproteini, eklem yapıları ve beyinde ortaya çıkmaktadır. ARA'lı hastalarda, insan fibroblastlarına bağlanan streptokoksik hyaluronat sentaz proteinlerine karşı antikorlar da tespit edilmiştir (15).

### İmmün Cevap

İmmünolojik çapraz reaksiyon kavramı, ARA patogenezinde humoral immünitenin primer rol oynadığı hipotezine yol açar. Akut romatizmal ateşi olan hastalar, bazı insan AGBHS antijenlerine karşı

antikor oluşturur. Bu antijenler immünolojik olarak bazı insan dokuları ile benzerlik göstererek kalp, eklem, deri ve beyinde hasara neden olur. Kalp, eklem ve beyin ile çapraz reaksiyon gösteren anti AGBHS antikolar, ARA'li hastaların serumunda gösterilmiştir. Ayrıca ARA'li hastaların hasarlı kalp dokusunda immünglobulin ve kompleman değişiklikleri de gösterilmiştir. Bununla beraber ARA'te immün cevabın hümmoral kamponentinin ön planda olduğu düşünölmektedir. Oluşan antikoların, hasarlı dokudan salının antijenlere sekonder olarak oluştuğuna dair kanıtlar vardır ve buna bağılı olarak, primer hasar sellöler immünite ile de ilişkilili olabilir.

Hümmesel infiltratlardan elde edilen başlangıçtaki ipuçları, ARA'li hastaların kalp dokusunda da bulunmuştur. Valvuler infiltrasyonlar, çoğunlukla T lenfositlere bağılı olarak oluşur. Myokardial lezyon karakteristik olup Aschoff nodülü olarak bilinirki, bu lezyon genellikle makrofaj topluluklarından meydana gelir(16). Bu hümmelerin her ikisi de sellöler immün cevapta önemli rol oynarken, B lenfositlerin ARA patogeneğinde çok önemli rolleri yoktur. Hümmesel immün aktivasyonun bir çok belirteci ARA'de gösterilmiştir. Bununla ilişkilili olarak; dolaşan CD4 lenfositler, IL-1, IL-2 reseptörü pozitif T lenfositler, neopterin, TNF  $\alpha$  reseptörü, NK sitotoksitesisi, mononökleer hümmere sitotoksitesisi, AGBHS antijenine karşı T lenfosit cevabı ve fagositler vasıtasıyla serbest oksijen radikal üretimi artmıştır (17,18). Dolaşan CD8 lenfositler, hastalığın erken döneminde azalmış olarak bulunurken daha sonraki dönemde artmış olarak tesbit edilmiştir (19). Hümmesel immünitenin aktivasyonunun göstergesi olarak ARA'li hastalarda CD4, CD25, CD4/CD8 oranı da artmıştır (20). Hümmesel immünitenin normal supresyon mekanizması ARA'li hastalarda azalmış olup, bu durum konakçı dokularını etkileyen kotROLSUZ aktivasyona neden olabilir. Streptokok proteinleri ile kalp dokusu arasında moleküler benzerlik vardır. Muhtemel olarak, hastalığa neden olan epitoplara ile çapraz reaksiyon gösteren kalp dokusunun spesifik T lenfositleri ile infiltrasyona uğradığı tesbit edilmiştir. Son zamanlarda hem AGBHS'ların M proteinlerindeki bir epitopa, hem de kardiyak myozin epitoplarına cevap veren T lenfositler tanımlanmıştır (21). Fakat bu T lenfositler kalp hastalığı olmayan kontrollerde ve romatizmal kalp hastalarının-

dan da elde edilmiştir. Hayvan deneyleri sırasında, farelerin kalplerinde streptokok ekstraktlarının benzer lezyonlara neden olduğu gösterilmiştir. Bunlar T lenfositlerini aktive ederek kalp dokusu ile reaksiyon gösterirler.

ARA'te gösterilen bütün immünolojik özellikleri açıklamaya yönelik patoloji ile ilgili modeller oldukça karmaşıktır. En uygun olan hipotezlerden birisi, antijen sunan hümmeler tarafından MHC II antijeni vasıtasıyla Th hümmelere sunulan streptokok antijenleri ile olan çapraz reaksiyondur. Bu antijenlerin sunulmasında veya tanınmasındaki anormallik, muhtemelen IL-2 ile ilişkilili olarak, kotROLSUZ Th aktivasyonuna ve proliferasyonuna neden olur. Bu da lenfokin salınımına, NK hümmere ve sitotoksik T lenfosit aktivasyonuna ve de sekonder olarak makrofaj ve nötrofillerin aktivasyonuna yol açar. Bunun sonucu olarak, sadece amaçlandığı gibi streptokok eradikasyonu olmamakta, ayrıca konakçı dokusunun streptokok antijenleri ile çapraz reaksiyonuna bağılı olarak doku da zarar görmektedir. Konakçı dokusundan serbestleşen antijenler belki de intrasellöler olmaları nedeni ile immün sistemden sekrete edildikten sonra antikör cevabı başlatılır. Bu olay daha fazla doku hasarına yol açabilir ya da var olan doku hasarının göstergesi kabul edilir.

ARA patogeneğinde öne sürölen başka immün mekanizmalar da mevcuttur. Süperantijenler, antijen sunumu gerektirmeksizin T lenfositlerinin alt gruplarını selektif olarak uyarma kapasitesine sahiptir. Süperantijenler bunu antijen sunan hümmelerin MHC II antijeni ve T hümmere reseptörünün  $\beta$  subünitinin değışken bölgesi ile etkileşerek yapar ve sonuçta immün cevabın belirgin olarak artmasına neden olurlar. Bir çok AGBHS kamponentleri ve ürünleri süperantijenik özelliğe sahiptir. Bu süperantijenik özellikler streptokok pirojenik ekzotoksin A, B, C ve de M proteininin kendisidir. Son çalışmalar M proteininin, süperantijen özelliğinin SPE-C ile ilişkilili olduğunu göstermektedir (22,23).

Muhtemel olarak AGBHS infeksiyonu, ARA'te sadece infeksiif bir moleköl olmayabilir. Kopatojenler muhtemelen sitokin cevabında bir artış sonucu latent patojenlerin çoğalmasına neden olarak veya önceden gizli olan self proteinlerin ortaya çıkmasında sinerjist bir etkiyle otoimmün hastalıklara neden olabilir. Koksaki virüsün, ARA

oluşumunda AGBHS ile sinerjistik olarak etkileşebilen bir kopatojen olduğu ileri sürülmektedir (24).

### Akut Romatizmal Ateş'in Önlenmesinde Yeni Yaklaşımlar

ARA'nın patogenezinin anlaşılmasının bir sonucu olarak AGBHS hastalıklarını önlemek için aşı geliştirme çalışmalarında son yıllarda ilerlemeler olmuştur. Streptokok infeksiyonuna immün cevabın anlaşılması ile; araştırmalar, iki farklı yaklaşımın ortaya çıkmasına neden olmuştur. İlk yaklaşım olarak, M proteininin N-terminal bölgesi üzerine eğilim artmıştır ki bu bölgenin koruyucu tip spesifik immüniteye neden olan epitoplara içerdiği bilinir (25). Böyle bir yaklaşımın zorluğu ise bu bölgenin oldukça değişken bir bölge olmasından ve AGBHS'ların büyük bir kısmına karşı korumayı sağlamak için çeşitli epitoplara immünizasyon gerekliliğidir. Bununla beraber çeşitli epitoplara karşı aşı geliştirmek mümkünse de, kritik bir konu her epitopun immünojenik kalıp kalmayacağıdır. Antijenik yarışma bazı epitoplara non immünojenik olmasına neden olabilir. Ayrıca N-terminal bölgesinde oluşacak bir değişikliğin aşının etkinliğinde azalmaya yol açacağı yönünde fikir birliği mevcuttur.

Bazı araştırmacılar ise incelemelerini M proteinin C-terminal bölgesi üzerine yoğunlaştırmışlardır (26-28). P145 olarak tanımlanan küçük bir peptid, opsonize edilmiş AGBHS'lara karşı antikor oluşmasına neden olmaktadır. Bu peptid myozine karşı T lenfosit reaksiyonuna neden olabilen bir T lenfosit epitopu içerir. Sonraları aynı peptid içerisinde gizli bir B lenfosit epitopu izole edilmiş olup bu bölgeye karşı oluşan antikorlar streptokoklara karşı koruyucu etki göstermektedir. Oluşan bu antikor zararlı bir hücrel immüniteye neden olmamaktadır. Muhtemel olarak multipl N-terminal bölgelerini birlikte içeren bir aşının daha başarılı olacağı ümit edilmektedir (29).

ARA'nın patogenezi hakkında bilinmeyen bir çok sorunlar vardır. Çünkü streptokoklara bağlı pyodermi ve glomerulonefrit hayatın erken yıllarında görülebilmemesine rağmen, ARA niçin haya-

tın ilk yıllarında hiç görülmemektedir? Bu durum ARA oluşması için esas immünolojik olayın ne olduğu sorusunun akla gelmesine neden olmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Carapetis JR, Wolff DR, Currie BJ. ARF and rheumatic heart disease. *J Aust* 1996; 164:146-9.
2. Markowitz M. Changing epidemiology of group A streptococcal infection. *Ped Infect Dis* 1994; 13:557-60.
3. Stevens DL. Invasive group A streptococcal infection: the past, present and the future. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:561-6.
4. Khana AK, Buskirk DR, Williams RC, et al: Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as designed by a monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1989; 83:1710-16.
5. Guilherme I, Weidbach W, Kiss MH, et al. Association of human leukocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in Brazil population. *Circulation* 1991; 83:1995-98.
6. Ölmez Ü, Turgay M, Özenirler S, et al: Association of HLA class I and class II antigens with rheumatic fever in a Turkish population. *Scand J Rheumatol* 1993; 22(2):49-52.
7. Stolerman GH. Rheumatogenic streptococci and autoimmunity. *Clin Immunol-Immunopathol* 1991; 61:131-42.
8. Ayoub EM, Kaplan EL, Host-parasite interreaction in the pathogene of rheumatic fever. *J Rheumatol* 1991; 18(Suppl 30):6-13.
9. Eichbaum QG, Beatty DW, Parker MI. Identification of cardiac autoantigens in human heart DNA libraries using acute rheumatic fever sera. *J Autoimmun* 1994; 7:243-61.
10. Martin DR, Voss LM, Walker SJ, Lennon D. Acute rheumatic fever in Auckland. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:264-9.
11. Martin DR, Single LA. Molecular epidemiology of group A streptococcus M type 1 infections. *J Infect Dis* 1993; 167:1112-17.
12. Bessen DE, Hollingshead SK. Allelic polymorphism of M loci provides evidence for horizontal gene spread in group A streptococci. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:3280-84.
13. Carapetis J, Gardiner D, Currie B, Mathews JD. Multiple strain of streptococcus pyogenes in skin sores of Aboriginal Australians. *J. Clin Microbiol.* 1995; 33:1471-72.
14. Tran P, Johnson DR, Kaplan EL, et al: The presence of M protein in nontypeable GAS upper respiratory tract. *J Inf. Dis.* 1994; 168:658-61.
15. Prehen S, Herrington C, Nickel V. Antibodies against proteins of streptococcal hyaluronate synthase. *J Anat* 1995; 187(2):271-7.

16. Husby G, Arora R, Williams RC. et al: Immunoflorescence studies of floride rheumatic Aschoff lesion. *Arthrit Rheum* 1986; 29:207-11.
17. Narin N, Kütükçüler N, Özyürek R, et al: Lymphocyte subsets and plasma IL-1, IL-2 and TNF  $\alpha$  concentrations in ARF. *Clin Immunol-Immunopathol* 1995; 72(2):176-9.
18. Samsonoy MY, Tilz GP, Pisklakov VP, et al: Serum soluble receptors for TNF and IL-2 and neopterin in ARF. *Clin Immunol-Immunopathol* 1995; 74:31-4.
19. Kumar V, Ganguluy NK, Anand IS. Release of free oxygen redicals by macrophage and neutrophils in patients with ARF. *Eur Heart J* 1991; 12:163-5.
20. Morris K, Mohan C, Wahi PL, et al: Enhancement of IL-1, IL-2 production and IL-2R generation in patient with ARF. *Clin Exp Immunol* 1993; 91:429-36.
21. Pruksakorn S, Currie B, Brandt E, et al: Identification of T cell autoepitopes that crossreactive with the C-terminal segment of the M protien of group GAS. *Int Immunol* 1994; 6:1235-44.
22. Schlievert PM. Role of superantigen in human disease. *J Infect Dis* 1993; 167:997-1.
23. Schmidt K, Gerlach D, Wollwever I, et al: Mitogenicity of M5 protein extracted from streptococcal pyhogenic exotoxin C. *Infect Immun* 1995; 63:4569-75.
24. Kotb M. Infection and autoimmunity, a story of the host, the pathogen, and the copathogen. *Clin Immunol-Immunopathol* 1995; 74:10-22.
25. Dale JB, Chiang EY, Lederer JW. Recombinant tetravalent GAS M protein vaccine. *J Immunol* 1993; 151:2188-94.
26. Pruksakorn S, Currie B, Brandt E. Towards a vaccine for ARF. *Lancet* 1994; 344:639-42.
27. Bessen D, Fischetti VA. Synthetic peptide vaccine against mucosal colonization by GAS. *J Immunol* 1990; 145:1251-56.
28. Bronze MS, Courtney HS, Dale JB. Epitopes of GAS M protein that evoke cross-protective local immune responses. *J. Immunol* 1992; 148:888-93.
29. Van Byunder PG, Gaggin JA, Martin DA, et al: Streptococcal infection and renal disease markers in Australian Aboroginal children. *Med J Aust* 1992; 156:537-40.