

Orální infekce a revmatická onemocnění

Leona Procházková, Miroslav Souček

Rheumatologická ambulance II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn

Parodontitida (PD) je jedním z nejčastěji se vyskytujících zánětlivých onemocnění závěsného aparátu dentice. Z epidemiologických studií je již delší dobu známa asociace parodontitidy s chronickými onemocněními, jako je diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění, ateroskleróza či Crohnova nemoc. V posledním desetiletí je k nim řazena i revmatoidní artritida (RA). RA a PD mají společné četné genetické, environmentální i imunopatologické rysy, důležitým aspektem vzájemného vztahu je i schopnost citrulinace, která je vlastní jednomu z nejdůležitějších orálních patogenů – *Porphyromonas gingivalis*. Citrulinace a tvorba protilátek proti takto modifikovaným proteinům je jedním z důležitých patofyziologických dějů v průběhu RA. V nedávné době byly publikovány práce poukazující na možné ovlivnění průběhu a aktivity RA terapií parodontitidy. Kromě zmiňované asociace mezi RA a PD se objevují práce poukazující na možnou souvislost mezi PD a dalšími revmatickými onemocněními, např. spondylartritidami. Vzájemný vztah PD a revmatických onemocnění tak zůstává důležitou a otevřenou otázkou při zkoumání příčin, průběhu a terapeutických možností revmatických chorob.

Klíčová slova: citrulinace – parodontitida – *Porphyromonas gingivalis* – revmatoidní artritida

Oral infection and rheumatic diseases

Summary

Periodontitis (PD) is one of the most common infectious diseases of dental attachment. From epidemiological studies there is known association of periodontitis with chronic diseases as for example diabetes mellitus, cardiovascular diseases, atherosclerosis or Crohn disease. In last decade there is an increasing evidence for association of rheumatoid arthritis (RA) and periodontitis also. RA and PD have some common genetic, environmental and immunopathological characters. Important aspect of reciprocal relationship is also ability to citrullination, which is innate to one of most important oral pathogen – *Porphyromonas gingivalis*. Citrullination and production of autoantibodies against this modified proteins is one the important pathophysiological actions in course of RA. Recently, there has been published papers drawing attention to potential influence of periodontitis therapy to course and activity of RA. Furthermore there appear some information pointing to possible association between PD and other rheumatic diseases as for example spondyloarthritis. Interrelationship between PD and rheumatic diseases thus stay important and still open question in research of pathophysiology, course and therapeutic possibilities of rheumatic diseases.

Key words: citrullination – periodontitis – *Porphyromonas gingivalis* – rheumatoid arthritis

Úvod

Asociace mezi parodontitidou (PD) a revmatickými onemocněními (zejména revmatoidní artritidou) je popisována již téměř 200 let. Obě choroby sdílejí určité společné patofyziologické rysy, jako jsou chronický zánět následovaný erozivním poškozením kostní tkáně u imunogeneticky predisponovaného jedince. Na druhé straně parodontitida má celkem jasně definovanou bakteriální etiologii, zatímco etiologie revmatoidní artritidy (RA) zůstává neznámá. Je zřejmé, že pacienti s RA mají vyšší výskyt periodontopatií a opačně, některá data poukazují i na těžší průběh PD u revmatiků. Protilátky proti parodontálním bakteriím nebo bakteriální DNA těchto patogenů byly opakovaně prokázány

v séru i synoviální tekutině pacientů s RA. Asociace obou nemocí popisovaná na základě výsledků epidemiologických studií nemá v současnosti jednoznačné vysvětlení, určitý podíl pravděpodobně mají i četná doprovodná onemocnění, společná oběma chorobám. Dostupné výsledky výzkumů podporují hypotézu, že orální infekce (zejména infekce bakterií *Porphyromonas gingivalis*) mohou hrát roli přímo v patogenезi revmatoidní artritidy. Zejména v souvislosti s *Porphyromonas gingivalis* a její schopností citrulinace je diskutována možná spoluúčast orálních patogenů na rozvoji revmatoidní artritidy. Nicméně se objevují i data o možné asociaci PD a jiných revmatických onemocnění, u nichž citrulinace a protilátky proti citrulinovaným peptidům

v patogenezi onemocnění takto významnou roli nehrají.

Existuje tedy možnost, že jak RA, tak PD jsou důsledkem společné skryté dysregulace zánětlivé odezvy hostitelského organismu. Konkrétní povaha této dysregulace není zatím známa a je předmětem dalších výzkumů.

Cíl

Cílem práce je seznámení odborné veřejnosti s možnými souvislostmi mezi parodontitidou a revmatickými onemocněními, zejména se zaměřením na vzájemný vztah revmatoidní artritidy a onemocnění parodontu.

Revmatoidní artritida

RA je chronické systémové zánětlivé autoimunitní onemocnění, jehož etiologie není dosud zcela objasněna. Pravděpodobně je výsledkem souhry genetických, environmentálních, hormonálních a infekčních příčin u predisponované jedince.

Genetická dispozice je dána několika geny, za jeden z nejdůležitějších je považován tzv. sdílený epitop, sekvence aminokyselin vyskytující se na alelách genů *HLA-DR* ve 3. hypervariabilní oblasti *HLA-DRβ1* řetězce *HLA* (*HLA-DRB1*0401*, **0404*, **0101*). Sdílený epitop se mj. podílí na procesu prezentace antigenu. Jeho přítomnost je predispozicí k tvorbě autoprotilátek proti citrulinovaným peptidům (ACPA), jejichž výskyt u pacientů s RA je většinou znakem závažněji probíhajícího onemocnění. Další genetickou dispozicí je *PTPN22*, gen asociovaný s rozvojem i progresí RA [1].

Kromě individuálních a neovlivnitelných faktorů jako je věk či pohlaví patří mezi významné faktory zevního prostředí ovlivňující vznik RA zejména kouření. Význam kouření jako rizikového faktoru je platný zejména pro pacienty s pozitivitou ACPA protilátek a přítomností sdíleného epitopu. Poslední výzkumy prokázaly, že kuřáci mají vyšší riziko vývoje RA oproti nekuřácké populaci a také kouření zhoršuje průběh vlastního onemocnění [2]. Faktory zevního prostředí (jako je kouření) v kombinaci s genetickými faktory hrají roli při rozvoji revmatoidní artritidy mimo jiné i prostřednictvím ztráty tolerance proti autoantigenům. Jedním z nejvýznamnějších autoantigenů jsou u RA tzv. citrulinované peptidy. Citrulinace je tedy jednoznačně proces zahrnutý do patogeneze RA a přeměna aminokyseliny argininu na citrulin umožňuje s vyšší afinitou interakci antigenu s *HLA-DRB1*04* alelou. V důsledku toho dochází k následné aktivaci imunitních buněk a jejich infiltraci do synoviální tkáně. Perzistující imunitní reakce pak dále stimuluje buňky k produkci zánětlivých mediátorů a jiných působků (např. *TNFα*, *IL1* a *IL6*, metaloproteináz) a vede k poškození chrupavky a přilehlé kosti.

Role bakterií v etiopatogenezi RA není doposud vysvětlěna. Teorii o účasti bakterií na vzniku RA podporuje např. možnost navození artritidy infekčními agensy u zvířecích modelů, průkaz bakteriální anaerobní DNA a vysokých titrů protilátek proti anaerobům v séru

i synoviální tekutině [3–5] nebo jisté terapeutické úspěchy s antibiotiky (např. klaritromycin, ornidazol) u pacientů s RA [6]. Bakterie mohou aktivovat imunitní systém proti autoantigenům mechanismem tzv. molekulárních mimikrů, přičemž výsledky výzkumu ukazují spíše na roli intracelulárních bakterií (živé bakterie nebyly doposud u pacientů s RA v kloubním kompartmentu izolovány). Možná příčinná souvislost mezi infekcí a RA je v poslední době diskutována zejména u orálních infekcí.

Onemocnění parodontu

Onemocnění parodontu představují široké spektrum postižení od benigních forem gingivitidy až po závažnou agresivní parodontitidu. Gingivitidy a parodontitidy vyvolané bakteriemi biofilmu na povrchu zubů či kořene v oblasti dásňového okraje nebo parodontálních chobotů jsou v dospělé populaci velmi rozšířené, s prevalencí mezi 10–60 % dle užití definice parodontitidy [7]. Náleží tím k nejčastěji se vyskytujícím onemocněním závažného aparátu dentice.

Hlavními etiologickými faktory zánětlivých parodontopatií jsou bakterie mikrobiálního zubního povlaku a patřičným způsobem vnímavý imunitní systém jedince. Existuje několik teorií, v současné době je nejvíce uznávána tzv. specifická plaková teorie, která činí za postižení parodontu odpovědné určité druhy mikroorganismů, tzv. parodontální patogeny. Pozornost je cílena na 5 nejdůležitějších specifických parodontálních patogenů zubního biofilmu. Jedná se o tzv. pozdní kolonizátory, tj. mikroorganismy, které se v plaku usídlují až po určitém období jeho vyzrávání. Bakterie jsou díky přítomnosti tohoto zubního plaku odolnější proti imunologickým obranným mechanismům hostitele i proti antibiotické terapii či prostředkům ústní hygieny a jejich patogenicitu se takto ještě dále zvyšuje. Tyto gramnegativní mikroorganismy jsou schopny přímé destrukce parodontu nejen kvůli produkci specifických enzymů, ale i díky destruktivnímu či tlumícímu účinku na imunitní buňky hostitele. Podle současných poznatků mezi tyto nejagresivnější organismy řadíme: *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus* (*Aggregatibacter*) *actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* a *Treponema denticola* [8,9].

Primárně se rozvíjí bakteriálně podmíněný zánět marginálního parodontu – gingivitida. U gingivitidy ještě nedochází k hlubšímu postižení tkání parodontu, tedy k poškození dentogingiválního úponu – tzv. attachmentu. V závislosti na kvalitativní i kvantitativní přítomnosti těchto bakterií v zubním biofilmu a interakci s imunitním systémem hostitele může dojít k progresi postižení až do obrazu chronické parodontitidy s destrukcí parodontálních tkání a se ztrátou upevnění zubu v závažném aparátu [9].

Kromě přítomnosti bakterií a přítomnosti imunologicky vnímavého hostitele jsou dalšími rizikovými faktory pro vznik PD např. kouření, vyšší věk, neschopnost pochopit, respektovat a dodržovat základní principy prevence daná nižším vzděláním, vyšší spotřeba

alkoholu a vyšší BMI. Kouření je tedy rizikovým faktorem jak pro PD, tak pro RA. Předpokládá se, že kouření ovlivňuje PD prostřednictvím přímého vlivu na prozánětlivé cytokiny a aktivitu metaloproteináz nebo i přímo ovlivněním genové exprese *Porphyromonas gingivalis* [10,11,31].

Parodontitida není jen lokálním problémem, ale může se stát hrozbou pro zdraví organismu jako celku. Patogenní bakterie dutiny ústní udržují chronickou bakteriemi, jež může vést k poškození dalších orgánů (endokard, klouby). Opakovaně byla prokázána zvýšená prevalence aterosklerózy, infarktu myokardu, CMP či diabetes mellitus u pacientů s parodontálním onemocněním. Taktéž přibývají důkazy o vzájemné asociaci parodontitidy a revmatických onemocnění. Z historického pohledu byla RA asociována s parodontálními onemocněními již od počátku 19. století, kdy byla totální extrakce zubů považována za terapii „revma“. Ještě na počátku 20. století byl tento přístup používán, podporující teorii o fokální infekci jako příčině revmatizmu [12].

Porphyromonas gingivalis

V současnosti se stále více uvažuje o možné souvislosti RA a parodontální anaerobní intracelulární bakterie *Porphyromonas gingivalis* (PG). *Porphyromonas gingivalis* je gramnegativní bakterie, asociovaná s těžkou chronickou parodontitidou a způsobuje výraznou destrukci parodontálních tkání [13]. Virulence *Porphyromonas gingivalis* je dána produkcí proteáz (tzv. gingipains), endotoxinů, kolagenáz a vytvářením povrchových struktur, jako jsou fimbrie a kapsulární polysacharidy. *Porphyromonas gingivalis* je schopna adheze k epitelu, pojivové tkáni a k buňkám endotelu [33]. Možný vztah

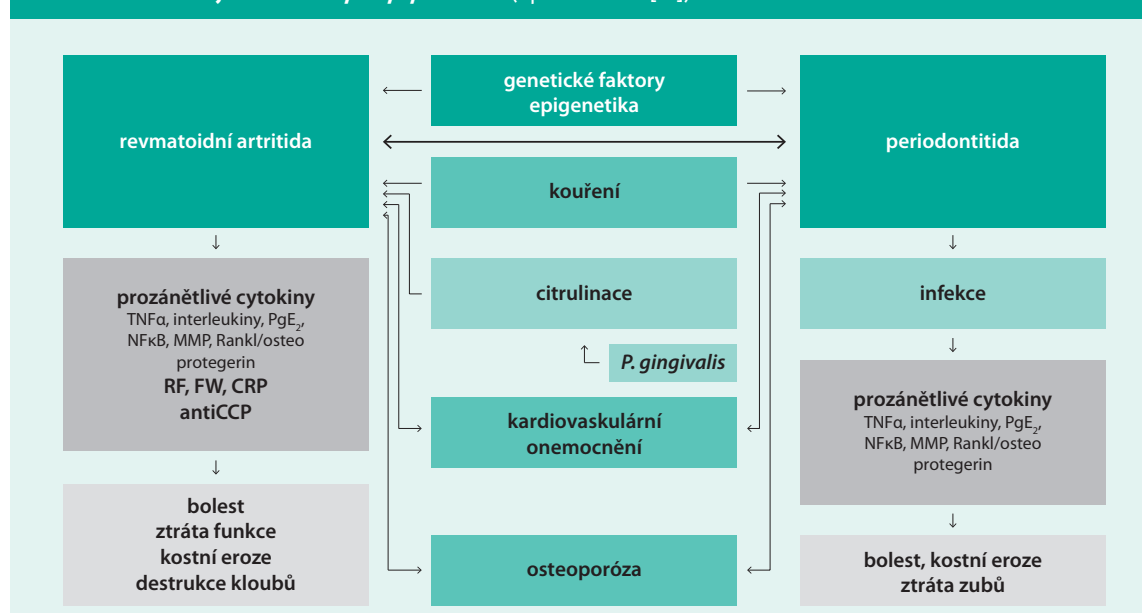
k RA je zkoumán zejména pro její unikátní schopnost citrulinace hostitelských i bakteriálních peptidů.

Citrulinace

Citrulinace je ireverzibilní posttranslační přeměna aminokyseliny argininu na citrulin, ke které dochází za přítomnosti enzymu peptidylarginindeiminázy (PAD). Citrulinace má důležitou úlohu pro normální fungování imunitního systému, pro keratinizaci kůže, izolaci neuronů a regulaci genů. Abnormální citrulinace má pravděpodobně důležitou roli u roztroušené sklerózy a Alzheimerovy nemoci a dle posledních výzkumů je nyní pozornost soustředována i na možný podíl patologické citrulinace na vzniku nádorových onemocnění. Nadále však není jasné, je-li citrulinace příčinou nebo důsledkem těchto patologických jevů.

U lidí se PAD vyskytuje v 5 různých izoformách, s expresí v různých tkáních. **PAD1** se vyskytuje v epidermis, **PAD2** ve svalové tkáni a CNS a je jí přičítána úloha v patogenezi roztroušené sklerózy a Alzheimerovy nemoci, **PAD3** je lokalizována ve vlasových folikulech. **PAD4** izoenzym je součástí mnoha buněk, např. T- a B-lymfocytů, neutrofilů, eozinofilů, monocytů, NK-buněk nebo makrofágů synovie a účastní se genetické regulace. Zvýšená exprese PAD2 a PAD4 byla pozorována v synovii pacientů s RA [21,22] společně s protilátkami proti citrulinovaným peptidům (ACPA – anti citrulinated protein antibody). Humánní enzym PAD je za normálních okolností inaktivní, k jeho aktivaci dochází při oxidativním stresu nebo během apoptózy [14]. Dochází pak k citrulinaci vimentinu, fibrinu, kolagenu a α -enolázy, a tím ke zvýšení jejich antigenicity [32]. *Porphyromonas gingivalis* PAD, PAD2 a PAD4 a citrulinované proteiny jsou prokazatelné i v parodontální tkáni, stejně jako protilátky

Schéma. Možné vzájemné vztahy a rysy PD a RA (upraveno dle [12])



proti citrulinovaným peptidům jsou prokazatelné v tekutině periodontálního sulku pocházející ze zánětlivé gingivální tkáně [19].

Kromě eukaryot je *Porphyromonas gingivalis* v současnosti jedinou známou bakterií schopnou exprimovat tento enzym [34]. Její vlastní PAD není sice s humánní formou PAD homologní, má však vynikající schopnost citrulinace [15–17]. *Porphyromonas gingivalis* zprostředkovaná citrulinace vlastních i hostitelských bílkovin tak může být mechanismem tvorby antigenů, který spustí autoimunitní odezvu u RA [20].

Takto modifikované proteiny a protilátky proti nim (ACPA) se vyskytují až u 80 % pacientů s RA a jsou významným diagnostickým znakem a – zejména v kombinaci s revmatoidním faktorem – prediktivním faktorem těžšího průběhu onemocnění. ACPA protilátky mohou být prokazatelné i roky před vypuknutím vlastní artritidy [18]. Citrulinace je tedy široce rozšířeným jevem a není specifická pro RA, ale tvorba protilátek proti citrulinovaným proteinům je pro revmatoidní artritidu celkem specifická.

Je možné, že parodontální infekce s patogeny, jako je *Porphyromonas gingivalis* v kombinaci s genetickou predispozicí daného jedince tímto způsobem podporují vznik zánětlivých onemocnění, jako je RA, potažmo fungují imunoregulačně na jejich průběh.

Společné rysy PD a RA

Pacienti s RA mají signifikantně vyšší hladiny anti-IgG protilátek proti *Porphyromonas gingivalis* v séru než zdraví jedinci [46]. Taktéž byly v některých pracích nalezeny vyšší hladiny protilátek proti *Porphyromonas gingivalis* u RA pacientů s pozitivitou ACPA protilátek oproti ACPA negativním. Dalším důležitým nálezem je průkaz DNA orálních bakterií včetně *Porphyromonas gingivalis* v synoviální tekutině pacientů s RA, zatímco u zdravých kontrol synoviální tekutina DNA orálních bakterií neobsahovala [47].

Kromě výše uvedeného vztahu k *Porphyromonas gingivalis* sdílejí RA a PD další společné rysy. Obdobně jako u RA je i u parodontitidy známa vazba mezi HLA-DR4 a rychele progrese degenerující formou PD. V jedné z prací byla prokázána asociace mezi HLA-DRB1*04 alelami a PD. U pacientů s PD byla nalezena významně vyšší frekvence výskytu HLA-DRB1 subtypů *0401, *0404, *0405 nebo *0408. Tyto DRB1 subtypy jsou součástí již zmiňovaného „sdíleného epitopu“, který hraje důležitou roli v patogenezi RA [23].

Synovitida u RA je charakterizována infiltrací leukocytů, proliferací synoviocytů, aktivací osteoklastů a synoviální tekutinou bohatou na prozánětlivé cytokiny (např. IL1, IL6, IL8, IL15, IL17) [24], či NFκB ligand (RANKL) [25]. Obdobné spektrum prozánětlivých cytokinů se vykytuje v zánětlivé tkáni parodontitidy [26].

Dalším společným prozánětlivým cytokinem je TNFα, jehož zvýšená hladina kaskádou zánětlivých dějů indukuje aktivaci IL1. Následně dochází ke stimulaci synoviocytů a produkci metaloproteináz (MMP) s aktivací

kolagenázy a destrukcí chrupavky. IL1 reguluje systém NFκB-osteoprotegerin-RANKL, a indukuje tak aktivaci osteoklastů. Výsledkem je osteolýza přítomná jak u RA, tak i u parodontitidy. U pacientů trpících chronickou parodontitidou a přítomností *Porphyromonas gingivalis* byla opakovaně prokázána zvýšená exprese TNFα, IL1α, IL6 a IL8 [27] (schéma).

Možný význam asociace PD s revmatoidní artritidou dokazují výsledky ovlivnění aktivity RA prostřednictvím terapie parodontitidy. V několika studiích bylo prokázáno snížení aktivity RA dle DAS28 a HAQ skóre (DAS28 – disease activity score, HAQ – health assessment questionnaire), pokles hladiny TNFα a sedimentace erytrocytů a pokles počtu symptomatických kloubů u pacientů s RA po nechirurgické parodontální terapii [28–30].

Ostatní revmatická onemocnění Ankylozující spondylitida

Ankylozující spondylitida (AS) je zánětlivým chronickým onemocněním ze skupiny spondylartritid (SpA) s postižením zejména osového skeletu, k jehož rozvoji dochází u mladších jedinců nejčastěji ve věku do 40 let. AS je, stejně jako ostatní formy spondylartritid, často asociována s jinými zánětlivými postiženími, jako např. idiopatickými střevními záněty, psoriázou či uveitidou. Jedná se o autoimunitně zprostředkované onemocnění, s významnou genetickou asociací – přibližně 90 % pacientů s AS má prokazatelný HLA-B27 antigen. Patogeneze onemocnění není zcela známa, předpokládá se spolupodíl genetické dispozice, bakteriálního agens a faktorů zevního prostředí. Prevalence AS se pohybuje v rozmezí 0,5–1 % [35]. Na rozdíl od RA je u ankylozující spondylitidy kromě zánětlivého procesu a erozí přítomna ještě osifikace. Zánětlivé postižení osového skeletu je charakterizováno infiltráty mononukleárních buněk, makrofágů, B i T buněk a zvýšeným množstvím osteoklastů. V séru pacientů s AS zejména v aktivním stadiu onemocnění byly opakovaně zjištěny vysoké hladiny markerů kostní resorpce, v bioptických vzorcích sakroiliakálních skloubení u aktivních pacientů byl prokázán vyšší výskyt TNFα. V poslední době je v centru zájmu aktivace osy IL23/IL17 u pacientů s AS.

AS je onemocněním limitujícím hybnost pacientů, a toto fyzické omezení může být jedním z důvodů zhoršené zubní hygieny a z toho vyplývajícího zvýšeného rizika PD, avšak toto vysvětlení není dostačující pro objasnění asociace PD a AS. Ankylozující spondylitida sdílí jisté společné patofyziologické charakteristiky s parodontitidou. Stejně jako u PD i u AS dochází v důsledku dysbalance imunitních dějů k destrukci měkkých pojivových tkání i kosti. Několik studií z poslední doby prokázalo signifikantně vyšší výskyt chronické parodontitidy u pacientů s AS ve srovnání se zdravou populací [36,37]. Nicméně se jednalo o studie s malým počtem pacientů, a je tedy třeba dalších zhodnocení k ověření těchto výsledků. Kouření dle aktuálních prací pozitivně koreluje s dřívějším rozvojem AS, těžším průběhem,

zánětlivou aktivitou i RTG prokazatelnou progresí onemocnění. PD asociovaná s kouřením je u pacientů s AS častější. Dle nejnovějších výzkumů PD u pacientů s ankylozující spondylitidou usnadňuje citrulinaci. Citrulinovaný vimentin má přitom prokazatelnou asociaci s tíží radiografického poškození [39,45]. V několika studiích byly také prokázány zvýšené sérové hladiny IL17 u pacientů s AS, stejně jako byly zvýšené hladiny IL17 nalezeny u pacientů s agresivní formou PD [38,39]. Na rozdíl od RA není u AS prokazována zvýšená hladina ACPA protilátek.

Sjögrenův syndrom

Sjögrenův syndrom (SS) je chronické zánětlivé onemocnění postihující zejména exokrinní žlázy. Specifickým imunologickým nálezem je tvorba protilátek anti SS-A (anti-Ro) a anti SS-B (anti-La) a lymfocytární infiltrace exokrinních žláz. Může existovat jako primární forma nebo forma druhotná, doprovázející jiné autoimunitní onemocnění (např. RA nebo systémový lupus erythematosus). U pacientů se Sjögrenovým syndromem je vyšší riziko parodontopatií zejména na základě snížené sekrece slin. Dochází tak snadněji k akumulaci orálních bakterií a tvorbě dentálního plaku, čtenější je krvácivost dásní i progresí do chronických forem parodontitidy [40]. V literatuře je popsána i vyšší hladina protilátek proti *Porphyromonas gingivalis* u pacientů se Sjögrenovým syndromem [41].

Systémová sklerodermie

Systémová sklerodermie (SSc) je difúzní choroba pojivové tkáně neznámé etiologie postihující kůži a některé vnitřní orgány, jejímž typickým projevem je fibróza a sklerotizace kůže. Fibrotické změny postihují také periferní i viscerální cévy se všemi důsledky z toho plynoucími. V důsledku mikrostomie je u pacientů se systémovou sklerodermií nutno počítat s vyšším rizikem parodontopatií jednak v důsledku ztížené zubní hygieny, ale i následkem nedostatečného prokrvení gingivy prokazatelným i kapilaroskopicky. V biopsii gingivy u pacientů se SSc byla také prokázána snížená hladina vaskulárních endotelálních růstových faktorů (zejména VEGF A a VEGF C), která je dávana do souvislosti s vyšším výskytem zánětlivých poškození periodontu [42].

Systémový lupus erythematosus

Systémový lupus erythematosus (SLE) je autoimunitní orgánově nespecifické onemocnění, charakterizované tvorbou četných protilátek proti nitrobuněčným strukturám. Postihuje častěji ženskou populaci, klinický obraz je velmi různorodý s možností postižení většiny orgánů. O vztahu SLE a parodontitidy je doposud publikováno jen malé množství dat. V jedné ze studií byla prokázána genetická asociace Fc γ RIIa-R131 alely s vyšším rizikem parodontitidy u pacientů se SLE, v dalším hodnocení bylo poukazováno na vztah mezi parodontitidou a aktivitou onemocnění dle SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) a CRP (C-reaktivní

protein), nicméně výsledky nebyly statisticky signifikantní a jednalo se o soubor pouze 14 pacientů [43,44].

Závěr

Evidence možné souvislosti parodontitidy a revmatických onemocnění je založena na epidemiologických sledováních a na výsledcích většinou malých klinických studiích s nejednotnou definicí parodontitidy. Pro potvrzení těchto teorií jsou tedy nezbytné další kontrolované klinické studie, zahrnující větší množství pacientů, s přesně specifikovanými kritérii. Zejména obdobné genetické a imunopatologické faktory PD a RA a také mezi prokaryoty unikátní schopnost citrulinace vlastní jednomu z nejvýznamnějších orálních patogenů – *Porphyromonas gingivalis*, jsou důležitými informacemi poukazujícími na vzájemný vztah RA a parodontopatií. Již na základě dostupných informací je jisté vhodné u pacientů s revmatickými onemocněními věnovat problému parodontálních nemocí patřičnou pozornost. Dotaz na postižení parodontu u pacientů s RA a následná odborná péče může být jedním z faktorů ovlivňujícím vývoj a progresi RA.

Literatura

1. Arend WP, Firestein GS. Pre-rheumatoid arthritis: predisposition and transition to clinical synovitis. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8(10): 573–586.
2. Lundstrom E, Kallberg H, Alfredsson L et al. Gene-environment interactions between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: al alleles important. *Arthritis Rheum* 2009; 60(6): 1597–1603.
3. Forner L, Nielsen CH, Bendtzen K et al. Increased plasma levels of IL-6 in bacteremic periodontitis patients after scaling. *J Clin Periodontol* 2006; 33(10): 724–729.
4. Socarransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol* 2000. 2002; 28: 12–55.
5. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease. *Rheumatoid arthritis. J Autoimmun* 2010; 35(1): 10–14.
6. Walter C, Zahlten J, Schmeck B et al. *Porphyromonas gingivalis* strain-independent activation of human endothelial cells. *Infect Immun* 2004; 72(10): 5910–5918.
7. Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol* 2007; 78(7 Suppl): 1387–1399.
8. Socarransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol* 2000. 2002; 28: 12–55.
9. Müller HP. *Parodontologie*. Thieme Georg Verlag: Stuttgart, New York 2001. ISBN 313126361X, 9783131263612.
10. de Heens GL, Kikkert R, Aarden LA et al. Effects of smoking on the ex vivo cytokine production in periodontitis. *J Periodontol Res* 2009; 44(1): 28–34.
11. Zhang W, Song F, Windsor LJ. Cigarette smoke condensate affects the collagen-degrading ability of human gingival fibroblasts. *J Periodontol Res* 2009; 44(6): 704–713.
12. Rutger PG. Rheumatoid arthritis and periodontitis – inflammatory and infectious connections. Review of the literature. *J Oral Microbiol* 2012; 4. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.3402/jom.v4i0.11829>.
13. Chun YH, Chun KR, Olguin D et al. Biological foundation for periodontitis as a potential risk factor for atherosclerosis. *J Clin Periodontol Res* 2005; 40(1): 87–95.
14. Routsias JG, Goules JD, Goules A et al. Autopathogenic correlation of periodontitis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(7): 1189–1193.

15. Rosenstein E, Greenwald RA, Kushner LJ et al. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2004; 28(6): 311–318.
16. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101(1): 273–281.
17. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing acyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43(1): 155–163.
18. Wegner N, Wait R, Sroka A et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62(9): 2662–2672.
19. Janssen H, Koen MJ et al. Lessons to be learned from periodontitis. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25(2):241–247.
20. Berthelot JM, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Joint Bone Spine* 2010; 77(6): 537–541.
21. Chang X, Han J. Expression of peptidylarginine deiminase type 4 (PAD4) in various tumors. *Mol Carcinog* 2006; 45(3): 183–196.
22. Foulquier C, Sebbag M, Clavel C et al. Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD-2) and PAD-4 but not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation. *Arthritis Rheum* 2007; 56(11): 3541–4353.
23. Costenbader KH, Chang SC, De Vivo I et al. Genetic polymorphisms in PTPN22, PADI-4, and CTLA-4 and risk for rheumatoid arthritis in two longitudinal cohort studies: evidence of gene-environment interactions with heavy cigarette smoking. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(3): R52 Dostupné z DOI: <http:// doi: 10.1186/ar2421>.
24. Astry B, Harberts E, Moudgil KD. A cytokine-centric view of the pathogenesis and treatment of autoimmune arthritis. *J Interferon Cytokine Res* 2011; 31(12): 927–940.
25. Romas E, Gillespie MT, Martin TJ. Involvement of receptor activator of NF κ B ligand and tumor necrosis factor- α in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Bone* 2002; 30(2): 340–346.
26. Hernández M, Dutzan N, García-Sesnich J et al. Host-pathogen interactions in progressive chronic periodontitis. *J Dent Res* 2011; 90(10): 1164–1170.
27. Fagundes JA, Monoo LD, Euzébio Alves VT et al. *Porphyromonas gingivalis* is associated with protease-activated receptor-2 upregulation in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2011; 82(11): 1596–1601.
28. Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM et al. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007; 13(3): 134–137.
29. Ribeiro J, Leão A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol* 2005; 32(4): 412–416.
30. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol* 2009; 80(4): 535–540.
31. Kallberg H, Padyukov L, Plenge RM et al. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2007; 80(5): 867–875.
32. Feitsma AL, van der Voort EI, Franken KL et al. Identification of citrullinated vimentin peptides as T cell epitopes in HLA-DR4-positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62(1): 117–125.
33. Dierickx K, Pauwels M, Laine ML et al. Adhesion of *Porphyromonas gingivalis*. Serotypes to Pocket Epithelium. *J Periodontol* 2003; 74(6): 844–848.
34. Wegner N, Wait R, Sroka A et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62(9): 2662–2672.
35. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369(9570):1379–1390.
36. Pischon N, Pischon T, Gülmez E et al. Periodontal disease in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(1): 34–38.
37. Keller JJ, Kang JH, Lin HC. Association between ankylosing spondylitis and chronic periodontitis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1): 167–173.
38. Wendling D, Prati C. Spondyloarthritis and smoking: towards a new insight into the disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9(6): 511–516.
39. Schenkein HA et al. IL-17 in Sera from Patients with Aggressive Periodontitis. *J Dent Res* 2010; 89(9): 943–947.
40. Soto-Rojas AE, Kraus A. The oral side of Sjögren syndrome. Diagnosis and treatment. A review. *Arch Med Res* 2002; 33(2): 95–106.
41. Kuru B, McCullough MJ, Yilmaz S et al. Clinical and microbiological studies of periodontal disease in Sjögren syndrome patients. *J Clin Periodontol* 2002; 29(2): 92–102.
42. Ozelik O, Haytac MC, Ergin M et al. The immunohistochemical analysis of vascular endothelial growth factors A and C and microvessel density in gingival tissues of systemic sclerosis patients: their possible effects on gingival inflammation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105(4): 481–485.
43. Kobayashi T, Ito S, Yamamoto K et al. Risk of periodontitis in systemic lupus erythematosus is associated with Fc γ receptor polymorphisms. *J Periodontol* 2003; 74(3): 378–384.
44. Sales LAR, Vassalo S, Chaves MGAM et al. Periodontal disease and systemic lupus erythematosus activity. *Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais* 2009; 1(1): 14–20.
45. Bodnár N, Szekanez Z, Prohászka Z et al. Anti-mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) and anti-65 kDa heat shock protein (anti-hsp65): New biomarkers in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2012; 79(1): 63–66.
46. Hitchon CA, Chandad F et al. Antibodies to *porphyromonas gingivalis* are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *J Rheumatol* 2010; 37(6): 1105–1112.
47. Moen K, Brun JG, Valen M et al. Synovial inflammation in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(6): 656–663.

MUDr. Leona Procházková, Ph.D.

✉ leona.prochazkova@fnusa.cz

*revmatologická ambulance II. interní kliniky LF MU
a FN u sv. Anny, Brno*

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce: 15. 8. 2013

Přijato po recenzi: 24. 9. 2013