

Submitted: 06.12.2012

Accepted: 08.01.2013

Rola czynników zapalnych i tkanki tłuszczowej w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów i choroby zwyrodnieniowej stawów.

Część I: Reumatoidalna tkanka tłuszczowa

Role of inflammatory factors and adipose tissue in pathogenesis of rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

Part I: Rheumatoid adipose tissue

Iwona Sudoł-Szopińska^{1,2}, Ewa Kontny³, Katarzyna Zaniewicz-Kaniewska¹,
Monika Prohorec-Sobieszek^{3,4}, Fadhil Saied¹, Włodzimierz Maśliński³

¹ Zakład Radiologii, Instytut Reumatologii, Warszawa, Polska

² Zakład Diagnostyki Obrazowej, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

³ Zakład Patofizjologii, Immunologii i Anatomii Patologicznej, Instytut Reumatologii, Warszawa, Polska

⁴ Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Iwona Sudoł-Szopińska,
Zakład Radiologii, Instytut Reumatologii, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa,
e-mail: sudolszopinska@gmail.com, tel./faks: 22 844 42 41

Słowa kluczowe

reumatoidalne
zapalenie stawów,
tkanka tłuszczowa,
zapalenie tkanki
tłuszczowej,
patogeneza, badanie
ultrasonograficzne

Streszczenie

Przez wiele lat uznawano, że jedynym źródłem prozapalnych cytokin i czynników wzrostu stwierdzanych w płynie stawowym u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów i reumatoidalnym zapaleniem stawów są komórki błony maziowej i chondrocyty. Obecnie coraz więcej dowodów wskazuje na istotną rolę tkanki tłuszczowej w patogenezie tych chorób oraz obecność szeregu powiązań między procesami patologicznymi zachodzącymi w tkance tłuszczowej, błonie maziowej oraz w chrząstce. Tkanka tłuszczowa jest uznawana za wyspecjalizowaną formę tkanki łącznej, zawierającą różne typy komórek, które wytwarzają wiele aktywnych biologicznie czynników. Najnowsze badania wskazują, że stawowa tkanka tłuszczowa może, podobnie jak błona maziowa, brać udział w lokalnej odpowiedzi zapalnej i wpływać na metabolizm chrząstki i tkanki kostnej podchrząstnej. W warunkach *in vitro* eksplanty tej tkanki od chorych na chorobę zwyrodnieniową stawów i reumatoidalne zapalenie stawów wydzielają podobne cytokiny pro- i przeciwzapalne jak eksplanty błony maziowej. Wiedza już na tym etapie przekłada się na diagnostykę obrazową. Na zdjęciach radiologicznych zacienienie tkanek miękkich okołostawowych/przystawowych może nie tylko świadczyć o patologii błony maziowej czy o wysięku w jamie stawu, ale także wskazywać na obrzęk zapalny tkanki tłuszczowej. W badaniach ultrasonograficznych nieprawidłowy obraz tkanki tłuszczowej, tj. podwyższenie echogeniczności i przekrwienie, może wskazywać na jej zapalenie. Takie obrazy często były obserwowane w badaniach ultrasonograficznych, co interpretowano jako zapalenie, obrzęk, przerost czy włóknienie tkanki tłuszczowej. Obecnie, dysponując wiedzą na temat mechanizmów patogenetycznych, nieprawidłową echogeniczność i przekrwienie tkanki tłuszczowej

możemy prawdopodobnie uznać za dowód jej zapalenia. W praktyce własnej zapalenie tkanki tłuszczowej najczęściej towarzyszy *synovitis*. Stwierdzamy jednak także przypadki, w których proces zapalny w stawie nie jest już aktywny, natomiast nieprawidłowe unaczynienie utrzymuje się w tkance tłuszczowej. Badamy wręcz przypadki, w których nieprawidłowa tkanka tłuszczowa jest jedynym wykładnikiem zapalenia. Badanie ultrasonograficzne dostarcza zatem dowodów na obecność dodatkowego miejsca zapalnego, jakim jest tkanka tłuszczowa, która powinna być oceniana na etapie wstępnej diagnostyki i monitorowania pacjentów, w tym także pod kątem remisji.

Key words

rheumatoid arthritis,
adipose tissue,
inflammation of
the adipose tissue,
pathogenesis,
ultrasound examination

Abstract

For many years, it was thought that synovial cells and chondrocytes are the only sources of proinflammatory cytokines and growth factors found in the synovial fluid in patients suffering from osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Currently, it is more and more frequently indicated that adipose tissue plays a significant role in the pathogenesis of these diseases as well as that a range of pathological processes that take place in the adipose tissue, synovial membrane and cartilage are interconnected. The adipose tissue is considered a specialized form of the connective tissue containing various types of cells which produce numerous biologically active factors. The latest studies reveal that, similarly to the synovial membrane, articular adipose tissue may take part in the local inflammatory response and affect the metabolism of the cartilage and subchondral osseous tissue. In *in vitro* conditions, the explants of this tissue obtained from patients suffering from osteoarthritis and rheumatoid arthritis produce similar pro- and anti-inflammatory cytokines to the explants of the synovial membrane. At this stage already, knowledge translates into imaging diagnostics. In radiological images, the shadowing of the periarticular soft tissues may not only reflect synovial membrane pathologies or joint effusion, but may also suggest inflammatory edema of the adipose tissue. On ultrasound examinations, abnormal presentation of the adipose tissue, i.e. increased echogenicity and hyperemia, may indicate its inflammation. Such images have frequently been obtained during ultrasound scanning and have been interpreted as inflammation, edema, hypertrophy or fibrosis of the adipose tissue. At present, when the knowledge concerning pathogenic mechanisms is taken into account, abnormal echogenicity and hyperemia of the adipose tissue may be considered as a proof of its inflammation. In the authors' own practice, the inflammation of the adipose tissue usually accompanies synovitis. However, we also diagnose cases in which the inflammatory process in the joint is no longer active, but abnormal vascularity still persists in the adipose tissue. There are also cases where abnormal adipose tissue is the only sign of inflammation. Therefore, ultrasound examination confirms the existence of the additional site of inflammation, i.e. the adipose tissue which should be evaluated at the stage of initial diagnosis and during follow-up, also in terms of remission.

Wstęp

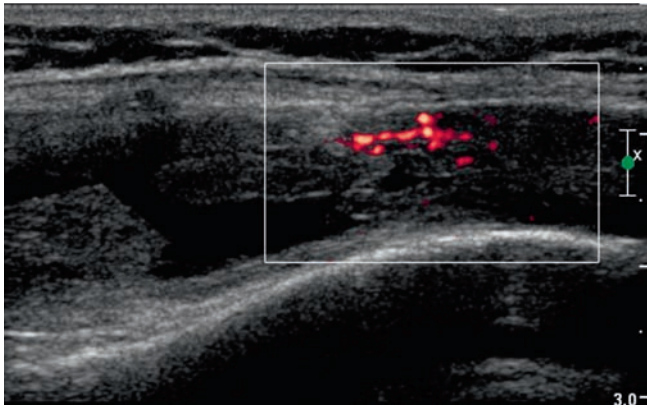
Od dawna wiadomo, że w surowicy, w płynie stawowym i w błonie maziowej (*synovium*) chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS; *rheumatoid arthritis*, RA) występują komórki zapalne i cytokiny prozapalne*, w tym IL-1 β , IL-6, IL-15, IL-17, IL-23 i TNF- α . Wiemy także, że w warstwie podwyściółkowej błony maziowej tworzy się ektopowa tkanka limfatyczna, w której wytwarzane są autoprzeciwciała przeciwko własnym białkom organizmu, przede wszystkim czynnik reumatoidalny (*rheumatoid factor*, RF), będący przeciwciałem skierowanym przeciwko fragmentowi Fc przeciwciała klasy IgG, oraz przeciwciała skierowane przeciwko cytrulinowanemu peptydom

* Cytokiny to glikoproteiny o niskim ciężarze cząsteczkowym, które są najczęściej wydzielane poza komórki i wpływają na jej metabolizm/czynność, wiążąc się do swoistych dla nich receptorów obecnych na komórkach (tego samego lub innego typu).

Introduction

It has been long known that in the serum, synovial fluid and synovium of patients suffering from rheumatoid arthritis (RA), there are inflammatory cells and proinflammatory cytokines*, including: IL-1 β , IL-6, IL-15, IL-17, IL-23 and TNF- α . We also know that in the sublining, an ectopic lymphatic tissue is formed where autoantibodies against the organism's own proteins are produced: above all, the rheumatoid factor (RF), which is the antibody directed against the Fc portion of IgG, as well as antibodies against: citrullinated peptides (anti-CCP), collagen, human glycoprotein HC-gp39 and the adaptor protein of the cartilage⁽¹⁾ (fig. 1).

* Cytokines are glycoproteins of low molecular mass, which are most frequently secreted out of the cells and affect their metabolism/function by binding to specific cell surface receptors (of the same or different type).



Ryc. 1. Pogrubienie i wzmożone unaczynienie błony maziowej (synovitis) w zachyłku nadrzepkowym w badaniu USG

Fig. 1. Thickening and increased vascularity of the synovial membrane (synovitis) in the suprapatellar recess of the knee joint in US exam

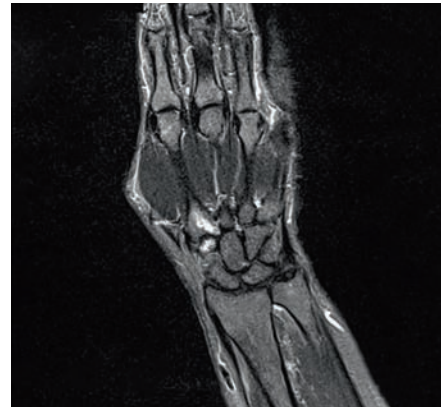
(anty-CCP), kolagenom, ludzkiej glikoproteinie HC-gp39 i białku łącznikowemu chrząstki⁽¹⁾ (ryc. 1).

Najnowsze prace wskazują, że kolejnym miejscem toczącej się reakcji zapalnej i odpowiedzi autoreaktywnej prowadzących do destrukcji stawów jest szpik kostny⁽¹⁻³⁾. Jest to widoczne w badaniach rezonansu magnetycznego (MR) jako obrzęk szpiku, będący u pacjentów reumatoidalnych objawem zapalenia (*osteitis/osteomyelitis*) (ryc. 2).

W ostatnich latach przedmiotem intensywnych badań jest tkanka tłuszczowa, uznawana za wyspecjalizowaną formę tkanki łącznej i organ endokryny. Najczęstszym modelem do tych badań jest tkanka tłuszczowa ciała Hoffy (inaczej tkanka tłuszczowa podrzepakowa; *infrapatellar fat pad*, IPFP), a najwięcej doniesień z nią związanych dotyczy patogenezy RZS i choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS; *osteoarthritis*, OA). W obrębie IPFP u osób z ChZS oraz u myszy z indukowanym RZS wykazano obecność nacieków komórek immunologicznych, głównie leukocytów, tj. monocytów/makrofagów (monocyty po aktywacji wędrują z krążenia do tkanek, gdzie przekształcają się w makrofagi tkankowe), neutrofilów, bazofili, eozynofili i limfocytów. Nacieki te są praktycznie identyczne u osób z ChZS i RZS, z tą różnicą, że w ChZS są mniej liczne i nie tworzą zorganizowanej limfatycznej tkanki ektopowej. W odpowiedzi immunologicznej biorą także udział inne typy komórek, m.in. komórki śródbłonna i fibroblasty⁽⁴⁾.

Wykazano ponadto, że IPFP produkuje czynniki wzrostu oraz adipo(cyto)kiny, czyli różne czynniki rozpuszczalne wytwarzane przez tkankę tłuszczową, do których należą m.in. klasyczne adipokiny (tj. leptyna, adiponektyna i rezystyna, produkowane głównie przez adipocyty), a także cytokiny prozapalne i składowe dopełniacza, produkowane głównie przez komórki naciekające (p. niżej). Wszystkie mogą wpływać na metabolizm chrząstki i błony maziowej oraz podtrzymywanie reakcji zapalnej⁽⁴⁾.

Poza tym w obrębie IPFP stwierdzono obecność włókien nerwowych nocyceptywnych wydzielających substancję P, przez co IPFP może być źródłem bólu w przednim



Ryc. 2. Obrzęk szpiku w kości czworobocznej mniejszej i w podstawie II kości śródreżca w badaniu MR (osteitis/osteomyelitis)

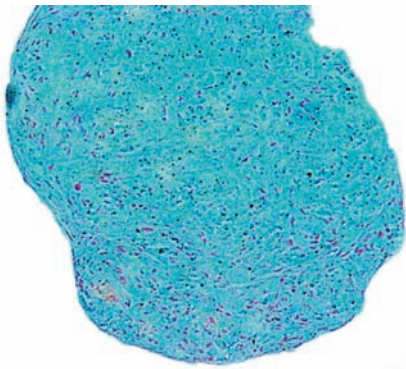
Fig. 2. Bone marrow edema in the lesser multangular bone and in the base of the second metacarpal bone in MRI (*osteitis/osteomyelitis*)

The latest studies indicate that the bone marrow is another site of the inflammatory reaction and autoreactive response, which lead to joint degradation⁽¹⁻³⁾. This is visible in magnetic resonance imaging (MRI) as bone marrow edema, which in rheumatoid patients constitutes the symptom of inflammation (*osteitis/osteomyelitis*) (fig. 2).

In the recent years, adipose tissue has been the subject of numerous studies. It is considered to be a specialized form of connective tissue and an endocrine organ. The most common model for such studies is Hoffa's fat pad (also called the infrapatellar fat pad, IPFP) and the greatest number of reports concerning the IPFP refers to rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA). Within the IPFP, in patients with OA and mice with induced RA, the presence of immune cell infiltrations was detected. They included mainly leukocytes, i.e. monocytes/macrophages (after activation, monocytes travel from the circulation to the tissues where they transform into tissue macrophages), neutrophils, basophils, eosinophils and lymphocytes. Such infiltrations are practically identical in patients with OA and RA. The only difference is that in the case of OA, they are less numerous and do not form an organized lymphatic ectopic tissue. Other types of cells, such as endothelial cells and fibroblasts, also take part in the immune response⁽⁴⁾.

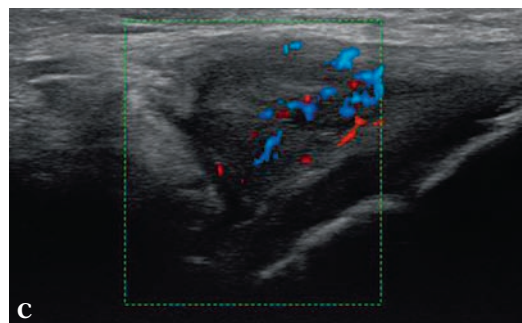
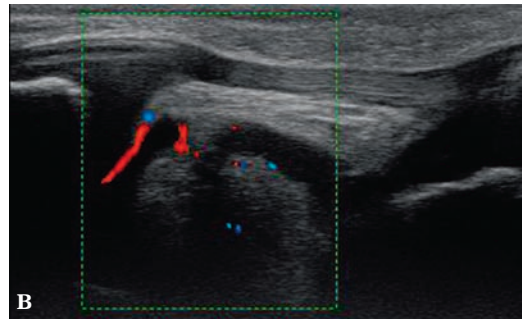
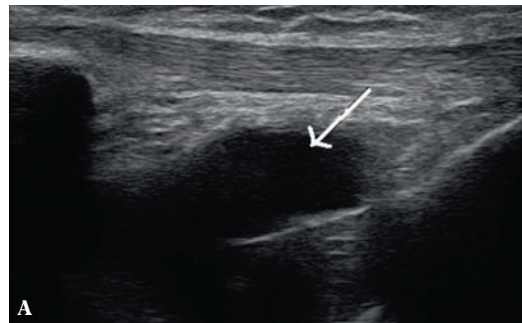
Furthermore, it has been shown that the IPFP produces growth factors and adipo(cyto)kines, i.e. various soluble factors produced by the adipose tissue, including: classic adipokines (such as leptin, adiponectin and resistin, produced mainly by adipocytes) as well as proinflammatory cytokines and components of the complement system produced mainly by the infiltrating cells (see below). All of them may affect the metabolism of the cartilage and synovium as well as sustain the inflammatory reaction⁽⁴⁾.

Moreover, the presence of the nociceptive nerve fibers that secrete the substance P has been confirmed within the IPFP. Thereby, the IPFP may constitute a source of pain in the anterior compartment of the knee joint. The substance P may also sustain the inflammation since it favors



Ryc. 3. Chondrogeneza uzyskana z mezenchymalnych komórek macierzystych wewnątrzstawowej tkanki tłuszczowej IPFP pacjenta z ChZS. Komórki chrząstki otoczone przez bogatą w glikozaminoglikany macierz. Barwienie błękitem alcjanu, hodowla 21-dniowa

Fig. 3. Chondrogenesis of intraarticular adipose-derived mesenchymal stem cells is efficient in OA samples. Pellets were stained with alcian blue after 21 days culture in indicated media. Cells in chondrogenic medium are surrounded by glycosaminoglycans-rich extracellular matrix



Ryc. 4 A. Wysiłek w zachyłkach/szczelinach ciała tłuszczowego Hoffy (strzałka). **B, C.** Pogrubiała, przekrwiona błona maziowa w zachyłkach IPFP

Fig. 4 A. Effusion in recesses/fissures of the Hoffa's fat pad (arrow). **B, C.** Thickened, hyperemic synovial membrane in IPFP recesses

przedziale stawu kolanowego. Substancja P może też podtrzymywać zapalenie, gdyż sprzyja wynacznieniu leukocytów i obrzękowi tkanek, działa aktywująco na reumatoidalne synowioocyty fibroidalne/mezenchymalne FLS (np. indukuje wytwarzanie tlenu azotu) i na inne typy komórek (np. indukuje wytwarzanie cytokin prozapalnych – interleukiny IL-1 β , czynnika martwicy nowotworu TNF).

Obok roli prozapalnej kolejnym pasjonującym zagadnieniem są zdolności różnicowania się komórek tkanki tłuszczowej i ich własności immunomodulujące. Tkanka tłuszczowa jest uznawana za bogate i dostępne źródło komórek macierzystych pochodzenia mezenchymalnego (*adipose-derived stem cells*, ADSC), które mają zdolność różnicowania się w różne typy komórek, dzięki czemu mogą odtwarzać wiele tkanek, m.in. kostną, chrzęstną (ryc. 3), tłuszczową, mięśniową czy nerwową^(5,6). ADSC wykazują także właściwości immunomodulacyjne, co stwarza szanse na ich wykorzystanie w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych, m.in. RZS^(7,8).

Reumatoidalna tkanka tłuszczowa

Najczęstszym modelem do badań tkanki tłuszczowej jest ciało tłuszczowe Hoffy (IPFP), które stanowi jedną

leukocyte extravasation and tissue edema as well as has an activating effect on rheumatoid fibroblast-like synoviocytes (FLS); e.g. it induces nitric oxide production and on other types of cells (for instance, it induces proinflammatory cytokine production – interleukin IL-1 β and tumor necrosis factor, TNF).

Beside the proinflammatory role, another fascinating issue is the differentiation capacity of the adipose cells and their immunomodulating properties. The adipose tissue is considered to be a rich and accessible source of mesenchymal stem cells (adipose-derived stem cells, ADSC), which possess the capacity to differentiate into various types of cells. Owing to this, they may reproduce numerous tissues such as osseous, cartilaginous (fig. 3), adipose, muscle or nervous^(5,6). ADSC also demonstrate immunomodulating properties which opens the opportunity of them being applied in the treatment of autoimmunization diseases, such as RA^(7,8).

Rheumatoid adipose tissue

The most common model for studying adipose tissue is Hoffa's fat pad which constitutes one of the four locations

z czterech poduszeczek tłuszczowych stawu kolanowego – jedną ze stawowych lokalizacji tkanki tłuszczowej (*articular adipose tissue*, AAT)⁽⁹⁾. Proksymalnie IPFP jest ograniczone przez szczyt rzepki, od przodu przez błonę włóknistą torebki stawowej i więzadło rzepki. Jego tylna powierzchnia jest powleczone błoną maziową torebki stawowej⁽¹⁰⁾. Boczenie i przyśrodkowo w stosunku do tłuszczu podrzępkowego i fałdu maziowego podrzępkowego biegną dwa maziowe fałdy skrzydłowe, które zapewniają stabilizację IPFP. Z uwagi na ich obecność, pomiędzy tylną powierzchnią IPFP a jamą stawu tworzą się dwa zachyłki wysłane błoną maziową, które są potencjalnym miejscem szerzenia się procesów patologicznych z jamy stawu, w tym dotyczących błony maziowej⁽⁹⁻¹²⁾.

W badaniach ultrasonograficznych pacjentów z chorobami reumatycznymi dość często spotykamy wysięk i patologie błony maziowej w zachyłkach ciała Hoffy, będące przejawem procesu zapalnego w jamie stawu (ryc. 4). Obserwujemy także zmianę echogeniczności poduszeczek tłuszczowych stawu kolanowego, w tym IPFP (jej podwyższenie), której długo, ze względu na brak wiedzy immunologicznej, nie wiązaliśmy z obecnością procesów zapalnych w przebiegu RZS czy ChZS (ryc. 5). Przez wiele lat uznawano bowiem, że jedynym źródłem prozapalnych cytokin oraz czynników wzrostu stwierdzanych w płynie stawowym pacjentów z ChZS i RZS są komórki *synovium* i chondrocyty chrząstki wykazujące ekspresję różnych cytokin⁽¹³⁾. Przełomem był rok 1994, w którym w tkance tłuszczowej wykryto leptynę – w ten sposób wykazano, że również ta tkanka może odgrywać rolę w procesach immunologicznych i zapalnych prowadzących do uszkodzeń stawów^(14,15). Obecnie wiadomo, że tkanka tłuszczowa jest aktywnym organem endokrynnym, heterogenicznym w odniesieniu do pochodzenia płodowego, dystrybucji w organizmie i czynności.

U osób dorosłych występuje tkanka tłuszczowa biała (*white adipose tissue*, WAT), która jest luźną tkanką łączną zawierającą przede wszystkim komórki tłuszczowe o różnym stopniu dojrzałości (adipocyty, preadipocyty). Występują w niej również inne typy komórek: fibroblasty, komórki zrębowe naczyń, mezenchymalne komórki pnia oraz naciekające leukocyty (głównie makrofagi). Liczba makrofagów naciekających WAT zależy od stopnia otyłości. U osób z prawidłową masą ciała odsetek tych komórek wynosi 5–10%, u osób otyłych może sięgać 60%. W stanach patologicznych WAT mogą także naciekać limfocyty T i B, komórki NK (*natural killers*) i komórki tuczne.

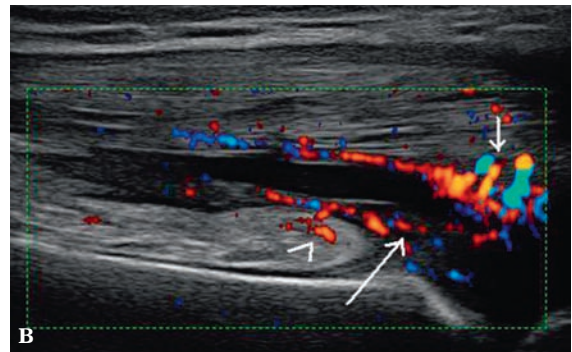
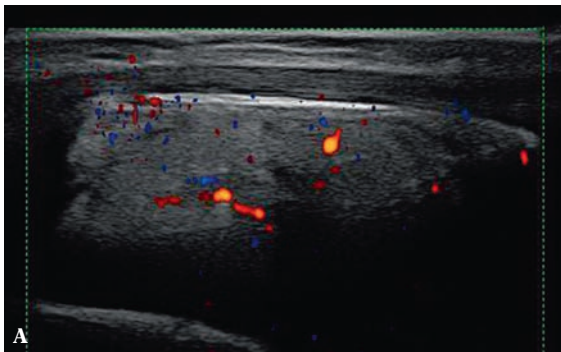
WAT wytwarza ponadto 50 aktywnych biologicznie czynników, zwanych adipo(cyto)kinami (lub adipokinami), do których należą m.in. cytokiny prozapalne (IL-1, IL-6, IL-8, TNF, MIF – czynnik zahamowania migracji makrofagów) i inne mediatory zapalenia (np. białko C-reaktywne – CRP, amyloid surowicy – SAA, prostaglandyna E2, tlenek azotu), cytokiny przeciwzapalne (IL-10, IL-1Ra), chemokiny (np. MCP1), składowe dopełniacza, czynniki wzrostu (VEGF, TGF- β , FGF), liczne enzymy i ich inhibitory, hormony steroidowe oraz specyficzne dla WAT peptydy, które mają właściwości cytokin i hormonów, tzw. klasyczne adipokiny – leptyna, adiponektyna, wisfatyna i inne.

of the articular fat tissue (articular adipose tissue, AAT)⁽⁹⁾. The IPFP is proximally bordered by the apex of the patella. Its anterior aspect borders the fibrous membrane of the articular capsule and the patellar ligament. Its posterior aspect is covered with the synovium⁽¹⁰⁾. Laterally and medially in relation to the infrapatellar fat pad and infrapatellar synovial fold, there are two alar synovial folds, which guarantee IPFP stabilization. Due to their presence, two recesses lined with synovial membrane are formed between the posterior aspect of the IPFP and the joint cavity which constitute a potential site for spreading of pathological processes from the joint cavity, including those concerning the synovium⁽⁹⁻¹²⁾.

In ultrasound examinations of patients suffering from rheumatoid diseases, we frequently observe the effusion and pathologies of the synovium in the Hoffa's body recesses, reflecting the inflammatory process in the articular cavity (fig. 4). The change of the echogenicity (namely, its increase) of the fat pads of the knee joint, including the IPFP, is also observed. Due to the lack of immunological knowledge, for a long time, we did not associate this with the presence of the inflammatory processes in the course of RA or OA (fig. 5). For many years, it was believed that synovial cells and cartilage chondrocytes that show the expression of various cytokines are the only sources of proinflammatory cytokines and growth factors found in the synovial fluid in patients suffering from OA and RA⁽¹³⁾. 1994 brought the breakthrough since this was when leptin was discovered in the adipose tissue. Thereby, it was demonstrated that such a tissue may play a certain role in immune and inflammatory processes that lead to joint damage^(14,15). Currently, it is known that adipose tissue constitutes an active endocrine organ that is heterogeneous in relation to its embryonic origin, distribution in the organism and function.

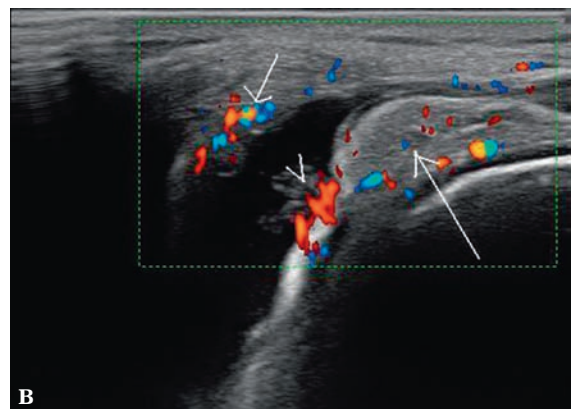
In adults, the white adipose tissue (WAT) is found that is a loose connective tissue containing mainly adipose cells of various degree of maturity (adipocytes or preadipocytes). It may also include other types of cells such as: fibroblasts, stromal-vascular cells, mesenchymal stem cells and infiltrating leukocytes (mainly macrophages). The number of macrophages infiltrating the WAT depends on the degree of obesity. In persons with appropriate body mass, the percentage of these cells equals 5–10% and in obese persons it may reach 60%. In pathological conditions, T and B cells, NT cells (natural killers) and mastocytes may also infiltrate the WAT.

The WAT produces ca. 50 biologically active factors called adipo(cyto)kines (or adipokines) which include: proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, TNF and MIF – macrophage migration inhibitory factor) and other inflammatory mediators (such as C reactive protein – CRP, serum amyloid – SAA, prostaglandin E2 and nitric oxide) as well as anti-inflammatory cytokines (IL-10, IL-1Ra), chemokines (such as MCP1), components of the complement system, growth factors (VEGF, TGF- β and FGF), numerous enzymes and their inhibitors, steroid hormones as well as WAT-specific peptides with the properties of cytokines and hormones, so called, classic adipokines – leptin, adiponectin, visfatin and others.



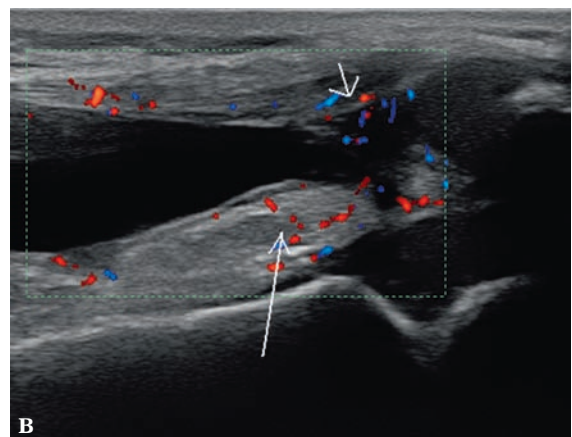
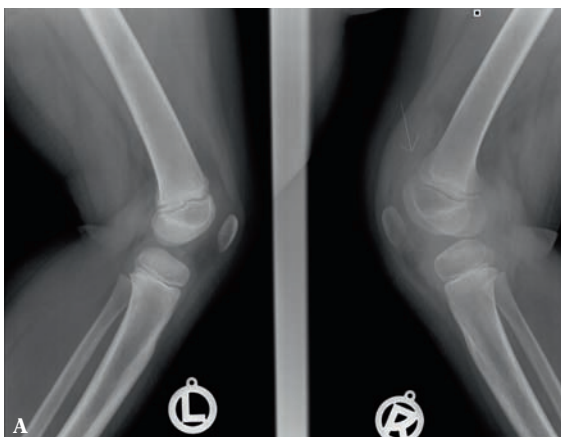
Ryc. 5 A. Hiperechogeniczny, z cechami unaczynienia tłuszcz IPFP. **B.** Hiperechogeniczny tłuszcz nadrzepkowy ścięgna mięśnia czworogłowego (krótka strzałka) i tłuszcz przedudowy (grot) z cechami unaczynienia w badaniu dopplerem mocy oraz synowitis (długa strzałka) również z cechami unaczynienia w badaniu dopplerem mocy

Fig. 5 A. Hyperechoic IPFP with features of vascularity. **B.** Hyperechoic suprapatellar fat pad of the quadriceps tendon (short arrow) and prefemoral fat pad (arrowhead) with the features of vascularity in power Doppler examination as well as synovitis (long arrow) also with the features of vascularity in power Doppler scan



Ryc. 6. Pacjent z RZS: **A.** zaciemniony zachyłek nadrzepkowy stawu kolanowego prawego w badaniu rentgenowskim (strzałka); **B.** w badaniu USG niewielkie pogrubienie błony maziowej z cechami przekrwienia (synowitis) (grot) oraz obrzęknięty, hiperechogeniczny tłuszcz nadrzepkowy ścięgna mięśnia czworogłowego (krótka strzałka) i tłuszcz przedudowy (długa strzałka) z obecnością naczyń procesu zapalnego

Fig. 6. Patient with RA: **A.** shadowing of the suprapatellar recess of the right knee in X-ray (arrow); **B.** in US examination, visible slight thickening of the synovial membrane with the features of hyperemia – synovitis (arrowhead) and swollen, hyperechoic suprapatellar fat pad of the quadriceps tendon (short arrow) as well as prefemoral fat pad (long arrow) with the presence of the inflammatory vessels



Ryc. 7. Pacjent z RZS: **A.** zaciemniony zachyłek nadrzepkowy stawu kolanowego prawego w badaniu rentgenowskim (strzałka); **B.** w badaniu USG wysięk oraz obrzęk tkanki tłuszczowej nadrzepkowej ścięgna mięśnia czworogłowego (krótka strzałka) i przedudowej (długa strzałka) z obecnością naczyń procesu zapalnego, bez cech synowitis

Fig. 7. Patient with RA: **A.** shadowing of the suprapatellar recess of the right knee in X-ray (arrow); **B.** in US examination, visible effusion and edema of the suprapatellar adipose tissue of the quadriceps tendon (short arrow) and prefemoral adipose tissue (long arrow) with the presence of the inflammatory vessels, no features of synovitis

Uważa się, że głównym źródłem cytokin wytwarzanych przez WAT są naciekające ją makrofagi⁽¹⁶⁾.

Wydzielając cytokiny i czynniki wzrostu do płynu stawowego, IPFP/WAT prawdopodobnie moduluje metabolizm chondrocytów, m.in. poprzez indukowanie wytwarzania metaloproteinaz (MMP), które mogą degradować enzymatycznie wszystkie składowe tkanki łącznej⁽¹³⁾. Wytwarzanie MMP jest także indukowane przez cytokiny prozapalne: TNF, IL-1, IL-6, IL-17 itp., które pochodzą z FLS i naciekających błonę maziową leukocytów, głównie z monocytów/makrofagów, aktywowanych przez IPFP/WAT. Aktywowane FLS wytwarzają zarówno cytokiny prozapalne, jak i cytokiny regulujące metabolizm tkanki kostnej (np. DKK-1 – inhibitor osteoblastogenezy; osteoprotegeryna – inhibitor osteoklastogenezy)⁽⁴⁾.

Miejscowa czynność prozapalna adipokin, tj. leptyny, adiponektyny i rezystyny, jest obecnie wiodącym tematem prac badawczych dotyczących patogenezy RZS^(4,16,17). Leptynę zalicza się do grupy adipocytokin z uwagi na podobieństwo morfologiczne i czynnościowe do cytokiny IL-6. Wykazuje działanie zarówno pro-, jak przeciwzapalne. Przez wiele lat była wstrzykiwana do stawów z uwagi na korzystny, jak wówczas sądzono, wpływ na zwiększenie produkcji proteoglikanów i czynników wzrostu. W badaniach prowadzonych w ostatnich latach wykazano, że jest odpowiedzialna za: stymulację produkcji IL-1 β , zwiększenie efektów działania cytokin prozapalnych i indukcję ekspresji metaloproteinaz w chrząstce u pacjentów z ChZS. Leptyna ułatwia także aktywację makrofagów, neutrofilów, komórek dendrytycznych, NK i Th1. Jej istotną ekspresję stwierdzono w chrząstce oraz w osteofitach w ChZS. Wykazano korelację między jej stężeniem w płynie stawowym a nasileniem zmian destrukcyjnych w stawie kolanowym. W badaniach na zwierzętach wykazano natomiast, że leptyna silnie stymuluje funkcje anaboliczne chondrocytów, a także wpływa na wzrost kostny, m.in. poprzez indukowanie proliferacji osteoblastów, syntezy kolagenu i mineralizacji kości^(4,16,17).

Rezystyna jest uwalniana między innymi po urazach kolana i indukuje produkcję cytokin zapalnych i utratę proteoglikanów w chrząstce. Jej dostawowe podanie u myszy wywołało objawy zapalenia stawów⁽¹⁶⁾. Adiponektyna była uznawana za czynnik zapobiegający otyłości i miażdżycy, jednak także wykazano jej działania prozapalne, tj. indukcję produkcji MMP-1 i IL-6 w synowiocytach fibroblastycznych posiadających dla niej receptory. Receptory dla adiponektyny znajdują się także na chondrocytach u pacjentów z ChZS⁽¹⁵⁾.

Adipokiny nie są wydzielane wyłącznie przez tkankę tłuszczową. Leptynę wydzielają także chondrocyty, synowocyty FLS oraz komórki zapalne, zaś adiponektynę – FLS i osteoblasty. Kontny i wsp.⁽⁴⁾ wykazali, że stawowa tkanka tłuszczowa AAT i *synovium* produkują porównywalne ilości leptyny. Pod wpływem stymulacji IL-1 β leptyna jest wydzielana głównie przez AAT. Niewykluczone, że AAT odpowiada na stymulację IL-1 β wydzielanej przez komórki *synovium*. W rezultacie cytokiny prozapalne (TNF, IL-6, IL-8) i przeciwzapalne (IL-1Ra) są wydzielane zarówno przez błonę

It is thought that the main source of cytokines produced by the WAT is the infiltrating macrophages⁽¹⁶⁾.

By secreting cytokines and growth factors to the synovial fluid, the IPFP/WAT probably modulates the chondrocyte metabolism by, among others, inducing the production of matrix metalloproteinases (MMP) which may enzymatically degrade all components of the connective tissue⁽¹³⁾. The MMP production is also induced by proinflammatory cytokines (TNF, IL-1, IL-6, IL-17 etc.) which come from FLS and leukocytes that infiltrate the synovium – mainly monocytes/macrophages activated by the IPFP/WAT. The activated FLS produce both proinflammatory cytokines and cytokines that regulate the osseous tissue metabolism (such as DKK-1 – inhibitor of osteoblastogenesis; osteoprotegerin – inhibitor of osteoclastogenesis)⁽⁴⁾.

Local proinflammatory activity of the adipokines, i.e. leptin, adiponectin and resistin, is currently a leading subject of research concerning RA pathogenesis^(4,16,17). Leptin is included in the group of adipocytokines due to morphological and functional similarity to cytokine IL-6. It presents both pro- and anti-inflammatory activity. For many years, it was injected to the joints because it was believed that it had beneficial influence on the increase of the production of proteoglycans and growth factors. The recent studies reveal, however, that leptin is responsible for: stimulation of IL-1 β production, increasing the effects of proinflammatory cytokines and induction of metalloproteinase expression in the cartilage of patients with OA. Leptin also facilitates the activation of macrophages, neutrophils, dendritic cells, NK and Th1 cells. Its significant expression was observed in cartilage and osteophytes in OA. Moreover, correlations were demonstrated between its concentration in the synovial fluid and the intensification of destructive changes in the knee joint. On the other hand, trials conducted on animals have revealed that leptin strongly stimulates anabolic functions of chondrocytes and influences bone growth by, for instance, inducing osteoblast proliferation, collagen synthesis and bone mineralization^(4,16,17).

Resistin is released following knee traumas and induces proinflammatory cytokine production and loss of proteoglycans in the cartilage. Administering it to mice developed the symptoms of arthritis⁽¹⁶⁾. Adiponectin was considered to be a factor that prevented obesity and atherosclerosis, but its proinflammatory activity was also demonstrated i.e. induction of MMP-1 and IL-6 production in fibroblast-like synoviocytes with adiponectin receptors. Adiponectin receptors may also be found on chondrocytes in patients with OA⁽¹⁵⁾.

Adipokines are not secreted solely by the adipose tissue. Leptin is also produced by chondrocytes, FLS and inflammatory cells. Adiponectin is secreted by FLS and osteoblasts. Kontny *et al.*⁽⁴⁾ demonstrated that the articular adipose tissue (AAT) and *synovium* produce comparable amounts of leptin. Under the influence of IL-1 β stimulation, leptin is secreted mainly by the AAT. It is possible that the AAT responds to the stimulation of IL-1 β that is produced by synovial cells. As a result, proinflammatory

maziową, jak i aktywowaną reumatoidalną tkankę tłuszczową AAT. Wydzielane przez AAT czynniki są aktywne biologicznie i z kolei same stymulują reumatoidalne FLS, które produkują wiele aktywnych substancji, w tym pozapalne cytokiny (IL-6 i IL-8) i czynniki regulujące homeostazę kostną (cytokina i jej receptor RANKL/RANK). W RZS zwiększona ilość RANKL/RANK jest odpowiedzialna za niszczenie kości i niedostateczną jej odbudowę⁽¹⁾.

Procesy immunologiczne obserwowane w AAT, której przykładem jest IPFP, prawdopodobnie zachodzą w wyniku sąsiedztwa IPFP i błony maziowej. Potwierdzeniem są badania histopatologiczne i MR u zwierząt, u których indukowano RZS. W części przymaziówkowej IPFP obok pogrubienia błony maziowej wykryto zwiększoną ilość komórek immunologicznych, obrzęk, martwicę i włóknienie tkanki tłuszczowej⁽¹⁶⁾. Obrzęk IPFP opisywano w MR już w 1985 roku u pacjentów z chorobą z Lyme, potwierdzając, że może się on rozwinąć w przebiegu tej choroby zapalnej⁽¹⁸⁾. Nie znano wówczas przyczyny, która prowadziła do takiego obrazu IPFP.

Aktualna wiedza immunologiczna przekłada się na diagnostykę obrazową. Na zdjęciach rentgenowskich zacinienie tkanek miękkich przystawowych/okołostawowych może świadczyć nie tylko, jak dotychczas sądziliśmy, o patologii błony maziowej (pogrubienie, przekrwienie, włóknienie) czy o wysięku, ale także o obecności obrzękniętej zapalnej tkanki tłuszczowej. W badaniach ultrasonograficznym (USG) stwierdzamy wówczas nieprawidłową, wysoką echogeniczność tłuszczu stawowego oraz jego przekrwienie, które prawdopodobnie są dowodem zapalenia (ryc. 6, 7). Z reguły zapalny tłuszcz towarzyszy patologiom błony maziowej. W praktyce własnej stwierdzamy jednak przypadki, w których proces zapalny w stawie nie jest już aktywny, natomiast nieprawidłowe unaczynienie utrzymuje się w tkance tłuszczowej. Badamy wręcz przypadki, w których nieprawidłowa tkanka tłuszczowa, śródstawowa lub przystawowa, różnych stawów obwodowych, jest jedynym wykładnikiem zapalenia (ryc. 8–10). Badanie USG dostarcza zatem dowodów na obecność dodatkowego miejsca zapalnego, jakim jest tkanka tłuszczowa, która powinna być oceniana na etapie wstępnej diagnostyki i monitorowania pacjentów, w tym także pod kątem remisji.

Podsumowanie

Obok błony maziowej i szpiku kostnego coraz więcej dowodów wskazuje na istotną rolę tkanki tłuszczowej w patogenezie RZS oraz szereg powiązań między procesami patologicznymi zachodzącymi w błonie maziowej, w podchrzęstnej tkance kostnej i w tkance tłuszczowej. Cytokiny prozapalne są wydzielane zarówno przez błonę maziową, podchrzęstną tkankę kostną, jak i aktywowaną reumatoidalną tkankę tłuszczową, która wydzielając czynniki aktywne biologicznie, stymuluje reumatoidalne FLS do produkcji m.in. prozapalnych cytokin i czynników regulujących homeostazę kostną. Prozapalne cytokiny z tkanki tłuszczowej wywierają także kataboliczny efekt na chrząstkę, są odpowiedzialne za powstawanie osteofitów

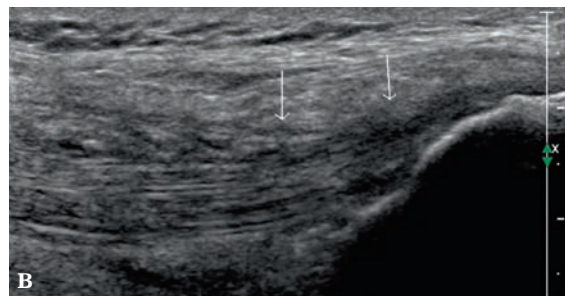
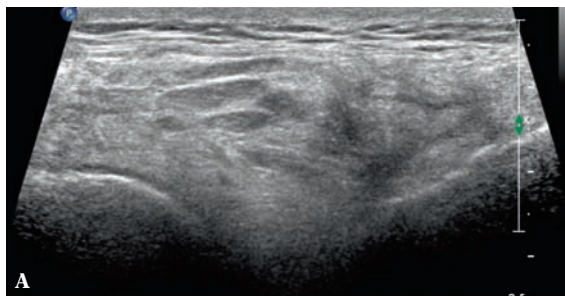
(TNF, IL-6, IL-8) and anti-inflammatory (IL-1Ra) cytokines are secreted both by the synovial membrane and activated rheumatoid adipose tissue AAT. The factors secreted by the AAT are biologically active and they in turn stimulate rheumatoid FLS which produce multiple active substances including proinflammatory cytokines (IL-6 and IL-8) and regulators of bone homeostasis (cytokine and its receptor RANKL/RANK). In RA, elevated RANKL/RANK is responsible for osteoclast maturation and activation, thus leading for bone degradation and its insufficient regeneration⁽¹⁾.

Immune processes observed in the AAT, the example of which is the IPFP, probably result from the adjacency of the IPFP and synovial membrane. This is confirmed by histopathological examinations and MRI of animals in which RA was induced. In the perisynovial area of the IPFP, next to the synovial membrane thickening, increased number of immune cells was observed as well as edema, necrosis and fibrosis of the adipose tissue⁽¹⁶⁾. IPFP edema was detected in MRI in 1985 in patients with Lyme disease confirming that it might occur in the course of this inflammatory disease⁽¹⁸⁾. At that time, however, the causes of such IPFP presentation remained unknown.

The current knowledge concerning immunology translates into imaging diagnostics. In X-ray images, the shadowing of the periarticular soft tissues may not only reflect synovial membrane pathologies (thickening, hyperemia and fibrosis) or joint effusion, as it has been believed until now. It may also suggest inflammatory edema of the adipose tissue. In such situations, ultrasound examination (US) reveals abnormal, increased echogenicity of the articular fat pad and its hyperemia, which probably attest to inflammation (figs. 6, 7). Generally, inflamed fat pad accompanies synovial pathologies. In the authors' own practice, however, we also diagnose cases in which the inflammatory process in the joint is no longer active, but abnormal vascularity still persists in the adipose tissue. There are cases where abnormal intraarticular or periarticular adipose tissue of various peripheral joints is the only sign of inflammation (figs. 8–10). Therefore, US examination proves the existence of the additional site of inflammation, i.e. the adipose tissue which should be evaluated at the stage of initial diagnosis and during follow-up, also in terms of remission.

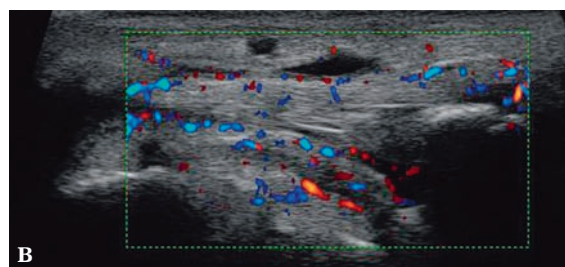
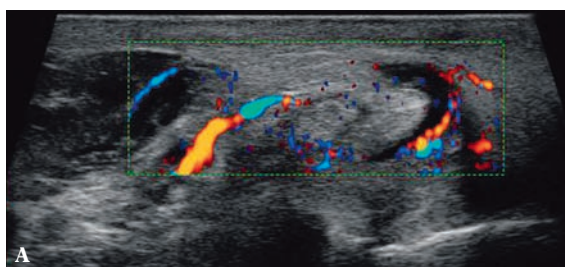
Conclusion

Beside the synovial membrane and bone marrow, it is more and more frequently indicated that adipose tissue plays a significant role in the pathogenesis of RA as well as that a range of pathological processes that take place in the synovial membrane, subchondral osseous tissue and adipose tissue are interconnected. Proinflammatory cytokines are produced by the synovial membrane, subchondral osseous tissue as well as by the activated rheumatoid adipose tissue which by secreting biologically active factors, stimulates rheumatoid FLS to produce, among others, proinflammatory cytokines and regulators of bone homeostasis. Proinflammatory cytokines that originate in the adipose tissue also exert a catabolic effect on the cartilage as well



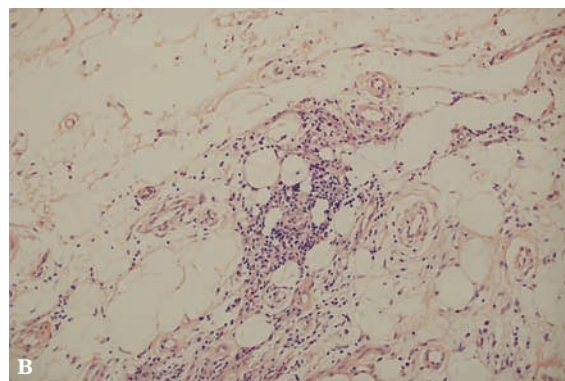
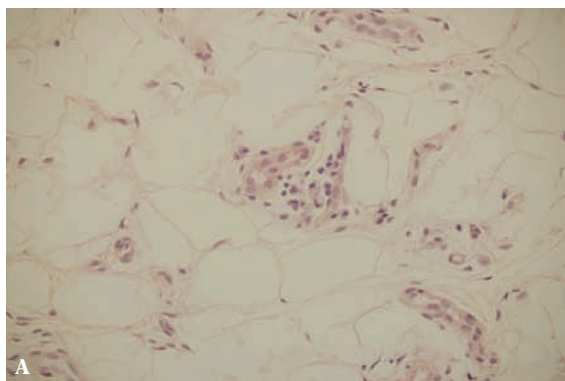
Ryc. 8. Siedemnastoletni pacjent z akromegalią, z dużego stopnia obrzękiem stawu kolanowego: w badaniu USG bez cech wysięku i patologii błony maziowej. Wybitnie pogrubiała, hiperechogeniczna tkanka tłuszczowa: **A.** ciała Hoffy oraz **B.** położona powierzchownie w stosunku do ścięgna mięśnia czworogłowego, w tzw. paratenon (strzałki)

Fig. 8. Seventeen-year old patient with acromegaly, with a substantial edema of the knee joint: in US examination, no features of effusion or synovial membrane pathologies were observed. Considerably thickened and hyperechoic adipose tissue: **A.** of the Hoffa's fat pad and **B.** located superficially in relation to the quadriceps tendon/in paratenon (arrows)



Ryc. 9. Tenosynowitis (**A**) oraz obrzęk i przekrwienie tkanki tłuszczowej przystawowej (**B**) przedziału ścięgien strzałkowych stawu skokowego

Fig. 9. Tenosynovitis (**A**) as well as edema and hyperemia of the periarticular adipose tissue (**B**) of the fibular tendons compartment at the ankle



Ryc. 10 A. Ogniskowe nacieki zapalne z limfocytów w tkance tłuszczowej ciała Hoffy. Barwienie H&E, $\times 200$; **B.** Dość obfite nacieki zapalne z limfocytów w tkance tłuszczowej okotłazówkowej. Barwienie H&E, $\times 200$

Fig. 10 A. Focal inflammatory infiltrations by lymphocytes in the adipose tissue of the Hoffa's fat pad. H&E stain, $\times 200$, **B.** Abundant inflammatory infiltrations by lymphocytes in the perisynovial adipose tissue. H&E stain, $\times 200$

i podchrzęstnej sklerotyacji (o czym w II części artykułu). Obecnie nie można ustalić kolejności zdarzeń. Wszystkie tkanki stawowe (synowium, chrząstka, szpik, tkanka tłuszczowa) prawdopodobnie w różnym stopniu współuczestniczą w sieci cytokinowej i odpowiedzi zapalno-destrukcyjnej.

Nowe, ustalone w 2010 roku kryteria kliniczne rozpoznawania RZS nie włączają badań radiologicznych. Publikowane wyniki, w tym także nasze własne, wskazują jednak, że metody obrazowania USG i MR mogą być bardzo użyteczne w identyfikacji nowych lokalizacji procesu zapalnego, takich jak tkanka tłuszczowa i szpik kostny.

as are responsible for osteophyte formation and subchondral sclerosis (which will be further discussed in the part II of the publication). As of this day, the determination of the order of the events is not possible. Probably all articular tissues (synovium, cartilage, bone marrow and adipose tissue) to various degrees participate in the cytokine network and inflammatory-degenerative response.

Therefore, although new clinical criteria for RA, established in 2010, excluded radiological examinations from diagnosis of RA, the new evidence, including our own studies, indicate that imaging methods including US and MRI

Dalsze badania powinny umożliwić stwierdzenie, czy ocena tych tkanek przyczyni się do poprawy wczesnej diagnostyki RZS.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo/References

1. Sudol-Szopińska I, Kontny E, Maśliński W, Prochorec-Sobieszek M, Kwiatkowska B, Zaniewicz-Kaniewska K *et al.*: The pathogenesis of rheumatoid arthritis in radiological studies. Part I: Formation of inflammatory infiltrates within the synovial membrane. *J Ultrason* 2012; 12; 202–213.
2. Sudol-Szopińska I, Zaniewicz-Kaniewska K, Warczyńska A, Matuszewska G, Saied F, Kunisz W: The pathogenesis of rheumatoid arthritis in radiological studies. Part II: Imaging studies in rheumatoid arthritis. *J Ultrason* 2012; 12: 319–328.
3. Sudol-Szopińska I, Kontny E, Maśliński W, Prochorec-Sobieszek M, Warczyńska A, Kwiatkowska B: Significance of bone marrow edema in pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Pol J Radiol* 2013; 78: 57–63.
4. Kontny E, Plebanczyk M, Lisowska B, Olszewska M, Małydk P, Masliniski W: Comparison of rheumatoid articular adipose and synovial tissue reactivity to proinflammatory stimuli: contribution to adipocytokine network. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 262–267.
5. Skalska U, Kontny E: Właściwości regeneracyjne i immunomodulacyjne mezenchymalnych komórek macierzystych z tkanki tłuszczowej. *Postępy Biol Komórki* 2011; 38: 363–378.
6. Skalska U, Kontny E, Prochorec-Sobieszek M, Maśliński W: Intra-articular adipose-derived mesenchymal stem cells from rheumatoid arthritis patients maintain the function of chondrogenic differentiation. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1757–1764.
7. Bouffi C, Djouad F, Mathieu M, Noël D, Jorgensen C: Multipotent mesenchymal stromal cells and rheumatoid arthritis: risk or benefit? *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1185–1189.
8. Djouad F, Bouffi C, Ghannam S, Noël D, Jorgensen C: Mesenchymal stem cells: innovative therapeutic tools for rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 392–399.
9. Sanchez C, Deberg MA, Piccardi N, Msika P, Reginster JY, Henrotin YE: Subchondral bone osteoblasts induce phenotypic changes in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13: 988–997.
10. Jacobson JA, Lenchik L, Ruhoy MK, Schweitzer ME, Resnick D: MR imaging of the infrapatellar fat pad of Hoffa. *Radiographics* 1997; 17: 675–691.
11. Ozkur A, Adaletli I, Sirikci A, Kervancioglu R, Bayram M: Hoffa's recess in the infrapatellar fat pad of the knee on MR imaging. *Surg Radiol Anat* 2005; 27: 61–63.
12. Patel SJ, Kaplan PA, Dussault RG, Kahler DM: Anatomy and clinical significance of the horizontal cleft in the infrapatellar fat pad of the knee: MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 1551–1555.
13. Ushiyama T, Chano T, Inoue K, Matsusue Y: Cytokine production in the infrapatellar fat pad: another source of cytokines in knee synovial fluids. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 108–112.
14. Fain JN: Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm* 2006; 74: 443–477.
15. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.
16. Clockaerts S, Bastiaansen-Jenniskens YM, Runhaar J, Van Osch GJVM, Van Offel JF, Verhaar JAN *et al.*: The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 876–882.
17. Dumond H, Presle N, Terlain B, Mainard D, Loeuille D, Netter P *et al.*: Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3118–3129.
18. Lawson JP, Steere AC: Lyme arthritis: radiologic findings. *Radiology* 1985; 154: 37–43.

could be very useful in the identification of new sites of inflammation such as bone marrow and adipose tissue. Further studies could verify whether examination of these sites could improve early and reliable diagnosis of RA.

Conflict of interest

Authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.