Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Volumen *Volume* 12 Número *Number* 2 Mayo-Agosto *May-August* 2003

Artículo:

Hipótesis etiopatogénica de la artritis reumatoide

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, AC

Otras secciones de este sitio:

- Índice de este número
- Más revistas
- Búsqueda

Others sections in this web site:

- *Contents of this number*
- *More journals*
- *Search*

Medigraphic.com

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Artículo de revisión

Vol. 12, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2003
pp 53-55

Hipótesis etiopatogénica de la artritis reumatoide

Dr. Renato Daniel Berrón Pérez,* Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada,* Dra. Rosa Martha Covarrubias Carrillo, Dra. Rosa María Cortés Grimaldo****

RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es la enfermedad autoinmune sistémica más frecuente, con una enorme importancia administrativa y médica, y aunque existen muchos informes de datos genéticos y ambientales que participan en su etiopatogenia no se tiene actualmente una explicación satisfactoria, por lo cual en base a informes de los últimos 6 años se propone una hipótesis en que genéticamente se propone un defecto en la deleción clonal embrionaria que permite el reconocimiento de los linfocitos T del HLA II propio apoyado por estudios en ratones transgénicos y en defectos de los linfocitos T de pacientes con AR publicados, este defecto se amplifica por estímulos ambientales principalmente infecciosos que comparten epítopes con HLA II, se captan en articulaciones como filtros de baja temperatura, en forma simétrica y distal, con alta movilidad que en forma relativa incrementa el flujo sanguíneo y con unión a los sinoviocitos A que tienen HLA II en la superficie, se desarrolla inflamación con reclutamiento celular, estímulos por estructuras degradadas de la misma articulación, también neurohormonas en relación psicológica y producción *in situ* de autoanticuerpos por linfocitos B que al pasar a circulación da manifestaciones extraarticulares. Esta hipótesis puede explicar muchos hechos del padecimiento y es susceptible de confirmarse experimentalmente.

Palabras clave: Artritis reumatoide, hipótesis.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is the most frequent systemic autoimmune disease, with an enormous administrative and medical importance. Despite tons of information involving genetical and environmental factors participating in its ethiopathogenesis, there isn't any satisfactory explanation. Based on information of the last six years we propose a hypothesis that involves a genetical defect of clonal deletion in the embryo, allowing the recognition of HLA class II molecules by own T-cells. Supporting this fact there are studies with transgenic mice and T-cell defects in patients with RA, the defect is amplified by environmental stimuli, mainly infectious stimuli, that shares epytopes with HLA molecules, they are captured in the joints, acting like low temperature filters, and that's why we observe that the joints affected are distal, symmetrical, with high mobility and augments blood flow. With synoviocytes type A presenting HLA type II molecules on its surface, inflammation takes place with cellular recruitment, stimuli for degraded structures in the joint, neurohormones and production in situ *of autoantibodies by B-cells and when these autoantibodies are in the circulation, extra-articular manifestations take place. This hypothesis can explain many phenomena of the disease and it is capable to be confirmed experimentally.*

Key words: *Rheumatoid arthritis, hypothesis.*

medigraphic.com

* Médico adscrito del Servicio de Inmunología Pediátrica.
** Residentes del Servicio de Inmunología Pediátrica.

Departamento de Inmunología. Instituto Nacional de Pediatría. México D.F.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) se caracteriza por la presencia de sinovitis crónica con o sin manifestaciones extraarticulares, se considera dentro de los padecimien-

Vol. 12, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2003

tos autoinmunes, siendo el más frecuente de ellos, se presenta del 0.5 al 2% en todos los países, predomina en el sexo femenino y aunque la mayoría de los pacientes presentan formas leves o moderadas tienen una enorme importancia tanto administrativa como médica.

Las enfermedades autoinmunes se presentan por la conjunción de factores genéticos y factores ambientales que condicionan una respuesta autoinmune lesionante y en muchos casos la especificidad de esa respuesta nos explica las manifestaciones clínicas. En AR tenemos evidencia de la participación genética por la incidencia familiar, la asociación con alelos de antígenos de histocompatibilidad, la concordancia del padecimiento en gemelos homocigotos en un 15% a diferencia de dicigotos en un 5%.

También existen asociaciones significativas con factores ambientales principalmente infecciosas como virus de Ebstein-Barr, rubéola, citomegalovirus, micoplasma, parvovirus B19, Mycobacterias, etc. Pero también con químicos, factores físicos y psicológicos.

Aunque se ha demostrado la presencia de autoanticuerpos como a IgG, a colágena II, a agregan de peptidoglicanos, etc. Estas especificidades no explican suficientemente el hecho fundamental de la sinovitis preponderante, si bien las articulaciones son filtros donde sólo se permite pequeño paso de agua, proteínas y algunas células, que tienen temperatura por abajo del resto del cuerpo facilitando uniones químicas de poca afinidad, se requiere explicar el porqué se coloniza de células inicialmente mononucleares y después de muchos tipos, con un proceso inflamatorio crónico que tiende a perpetuarse, que se afecten articulaciones en forma simétrica, predominando las que tienen más movilidad y las distales, además las muy diferentes formas clínicas que van de manifestaciones muy leves y pasajeras hasta las formas sumamente severas de mala respuesta a los tratamientos actuales. También es necesario saber porqué en ocasiones hay muy diversas expresiones clínicas extra-articulares. Recientemente se han publicado nuevos trabajos relacionados con AR, con lo cual realizamos una hipótesis de la etiopatogenia de esta importante enfermedad.

HIPÓTESIS

Se tiene un defecto en la delección clonal durante el autorreconocimiento embrionario y se conservan linfocitos T con capacidad de reconocer antígenos de histocompatibilidad clase II. Este primer punto se apoya en la publicación de ratones transgénicos que tienen receptor para sus antígenos de histocompatibilidad clase II y que demuestra que lo conservan después de la fase embrionaria, en su vida adulta desarrollan una sinovitis crónica semejante a la AR humana.[1]

Estos linfocitos T podrían ser estimulados a proliferar por estímulos ambientales, ya que se han demostrado

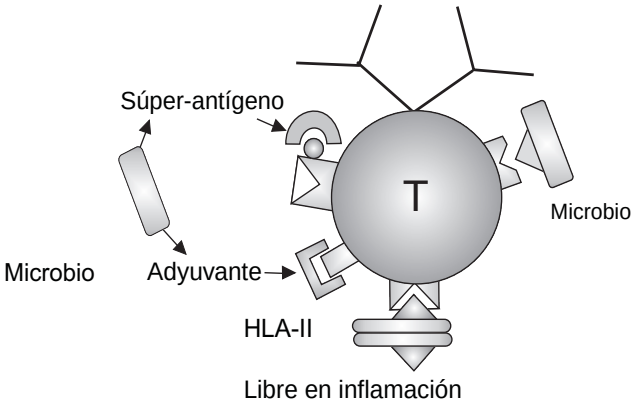

Figura 1. *Presencia de célula T con capacidad de reconocer HLA-II propio, proliferan por estímulos ambientales.*

epítopes compartidas por diversos gérmenes como virus de Ebstein-Barr, con epítopes de los antígenos de histocompatibilidad clase II,[2,3] también recibirían estímulos a través de adyuvantes y superantígenos provenientes también de gérmenes y finalmente de otras fuentes de HLA-II como puede ser soluble procedente de procesos inflamatorios *(Figura 1)*. La importante relación que tiene la AR con ciertos alelos de HLA DRβ4 como diferencias de la cadena DRβ1 que da susceptibilidad o resistencia,[4] y apoya que sean esos los epítopes a los cuales no se eliminan los linfocitos T que los reconocen y que sean a los cuales está dirigida la reactividad autoinmune. Existen evidencias publicadas[5] de que es fundamental en este padecimiento la participación del linfocito T. La demostración de deficiencia en la molécula CD28 en los linfocitos T cooperadores, de pacientes con AR[6] y sobre exposición del inhibidor de apoptosis BCL-2 apoya un defecto genético de estas moléculas que podría influir en la falla de la deleción clonal.[7]

Cuando se alcanza cierta magnitud de linfocitos T que reconocen epítopes de HLA II, con baja afinidad,

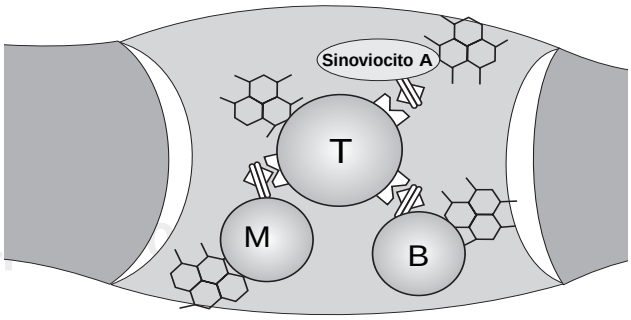

Figura 2. *Atrapamiento en articulaciones: filtro de baja temperatura (uniones débiles) las de mayor movilidad (mayor circulación relativa). Simétrica y de predominio distal.*

Vol. 12, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2003

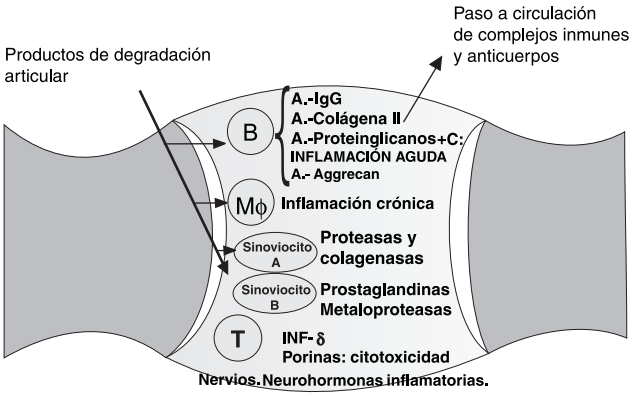

Figura 3. *Amplificación.*

será en las articulaciones donde están los sinoviocitos A con HLA II en la superficie, en que la baja temperatura facilitará la unión, y por provenir de la circulación las articulaciones afectadas serán en forma simétrica, de predominio distal y aquellas articulaciones de mayor movilidad que darán una mayor circulación relativa comparativa a otras circulaciones *(Figura 2)*.

Los sinoviocitos A con función macrofágica articular al ser activados liberan los diferentes tipos de citocinas que van a condicionar el proceso inflamatorio con reclutamiento progresivo de diferentes tipos celulares, células muy importantes con HLA II de superficie serían los macrófagos y linfocitos B circulantes. Las terminaciones nerviosas intraarticulares pueden participar en la inflamación al liberar neurohormonas inflamatorias en relación a estados emotivos negativos.

En esta etapa el proceso inflamatorio progresa con la participación activa de las células reclutadas que liberan sus diferentes citocinas con los efectos conocidos y la degradación misma de las estructuras articulares estarán estimulando la producción de los diferentes autoanticuerpos por los linfocitos B que están descritos en la mayoría de los pacientes y amplifican el proceso inflamatorio, su paso a la circulación nos explicaría la presencia de lesiones extraarticulares ya sea por efectos directos de los anticuerpos o por depósito de complejos inmunes *(Figura 3)*.

DISCUSIÓN

Dentro de la enorme complejidad fisiopatológica descrita en AR,[8] consideramos útil el tener una hipótesis simplificada con el fin de la compresión práctica con fines clínicos. Consideramos que la calidad de una hipótesis depende en primer lugar que puede explicar muchos de los hechos observados en esa patología y lo más fundamental que permita su experimentación para apoyarla y eventualmente demostrarla. En esta hipótesis se han mencionado todos los hechos que son coherentes, tanto a nivel clínico como de investigación y faltaría la evidencia directa que podría ser la demostración de los linfocitos T que reconocen su propio HLA II y que esto correlacione con las manifestaciones clínicas. En el supuesto caso que se confirmase esta hipótesis, se abriría una nueva opción terapéutica de controlar o disminuir esa capacidad de autorreactividad contra HLA II.

Cuadro I. Argumentos de apoyo a la hipótesis de autoinmunidad A-HLA-II en artritis reumatoide.

1. Ratones transgénicos con receptores A-HLA-II propia.
2. Epítopes de DRβ1 que condicionan a susceptibilidad o resistencia a AR.
3. Defectos en CD28 y expresión de Bcl-2 en linfocitos T de pacientes con AR.
4. Es coherente con las imágenes histopatológicas: inicial de linfocitos predominantes y tardía con incremento creciente de sinoviocitos y neutrófilos.
5. Explica los datos clínicos de simetría, localización, relación con factores: infecciosos, físicos y emocionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kouskoff V, Korganow S, Duchatelle V, Degott C, Beinost C, Mathis D. Organ-specific. Disease provoked by systemic autoimmunity. *Cell* 1996; 87: 811-822.
2. Roudier J, Petersen J, Rhodes GH, Luka J, Carson DA. Susceptibility to rheumatoid arthritis maps to a T cell epitope shared by the HLA-DW4 β1 again and the Epstein-Barr virus glycoprotein gp110. *Proc Nat Acad Sci* 1989: 86, 5104-8.
3. Albaby S, Causon DA. A multistep molecular mimicry hypothesis for the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunol Today* 1996; 17: 466.
4. Debaz H, Olivo A, Vázquez-García MN, de la Rosa G, Hernandez A, Lino L, Burgos R, Fernández-Vina M, Stastny P, Gorodezky C. Relevant residues of Drbeta1 third hypervariable region contributing to the expression and to severity of reumathoid arthritis (RA) in Mexicans. *Human Immunol* 1998; 59(5): 287-294.
5. Yocum DE. T cells: pathogenic cells and therapeutic target in rheumatoid arthritis. *Seminar in Arthritis and Rheumatism* 1999; 29(1): 27-35.
6. Martens PB, Goronzy JJ, Shaid D, Weyand CM. Expansion of unusual CD4+ T cells in severe rheumatoid arthritis. *Arth Rheum* 1997; 40(6): 1106-1114.
7. Salmon M, Scheel-Tocliner DH. Inhibition T cell apoptosis in the rheumatoid synovium. *J Clin Invest* 1997; 99: 439.
8. Pope RM, Hohlfeld. Part III. Pathogenesis of rheumatic diseases. Cap 21. *Rheumatoid arthritis in principles of molecular rheumatology*. Ed Tsokos, GC. Humana Press 2000.

medigraphic.com

Dirección para correspondencia:
Dr. Renato Daniel Berrón Pérez
Insurgentes Sur 3700-C,
Col. Insurgentes Cuicuilco.
Del. Coyoacán. CP 04530
Teléfono: 56-06-00-02, ext. 337.