
Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen XI Número 14, 2009 ISSN: 1817-5996

www.revreumatologia.sld.cu



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Consideraciones actuales en la patogenia inmunológica de la artritis reactiva

Recent considerations in Reactive arthritis immunological pathogenesis.

Torres Lima Ana María *, Hernández Cuellar María Victoria **

*Especialista de 2do. Grado en Inmunología. Profesora Asistente. MSc en Enfermedades infecciosas

**Especialista de 1er. Grado en Inmunología. Profesor Instructor. MSc en Enfermedades infecciosas

Servicio Nacional de Reumatología, Hospital Docente Clínico Quirúrgico “10 de Octubre”, Facultad de ciencias médicas “10 de Octubre”, Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana, La Habana, Cuba.

RESUMEN

La aparente paradoja en el funcionamiento de la respuesta inmune entre la infección y la autoinmunidad explica la patogenia de algunas enfermedades entre las que se encuentra la Artritis reactiva. En esta revisión se actualizan algunos de los aspectos del huésped y de los gérmenes que están implicados en la patogenia de esta entidad. La relación entre las Enfermedades autoinmunes y las infecciones resulta una paradoja aparente de las funciones que desempeña el sistema inmunológico en el mantenimiento de la homeostasis que hace posible la salud. Nos referimos con toda intención a esta paradoja como aparente, pues la implicación de los microorganismos en la patogenia de algunas enfermedades autoinmunes ha podido demostrarse de manera irrefutable (como en el caso de la fiebre reumática y el estreptococo beta hemolítico del grupo A. La pregunta de cómo los microorganismos contribuyen a la autoinmunidad continúa siendo del interés de los reumatólogos clínicos y de los inmunólogos básicos. En el siguiente párrafo, se relacionan los principales mecanismos que están involucrados en la inmunopatogenia de estas entidades.

Palabras claves: enfermedades autoinmunes, artritis reactivas, autoinmunidad

ABSTRACT

At the apparently paradox in immunological function between infection and autoimmunity lies pathogenesis of some autoimmune diseases including Reactive arthritis. In this review, we update some host and microorganism aspects implicated in pathogenesis of this disease. We emphasize paradox among infectious diseases and autoimmunity in order of immunocompetence, only as apparently, because microorganism implications in some autoimmune diseases pathogenesis has been demonstrated without any doubt (like in Rheumatic fever and group A, β hemolytic streptococcus). How microorganisms are involved in autoimmunity is nowadays a hot point of interest of clinical rheumatologist and basic immunologist, and we focus in the main mechanism which are involve in autoimmune diseases pathogenesis.

Key words: autoimmune diseases, reactive arthritis, autoimmunity

Mecanismos patogénicos propuestos en artritis reactivas:

- Diseminación de antígenos bacterianos desde el foco primario de infección
- Acción de anticuerpos citotóxicos en tejidos blancos
- Diseminación de células citotóxicas que cumplen su papel en órganos blancos
- Acción de citocinas que se generan fuera o dentro de la articulación
- Depósito de complejos inmunes circulantes o formación de los mismos en la sinovial
- Mecanismos autoinmunitarios de perpetuación del daño.

La Artritis reactiva (AREac) es una de las entidades clínicas que pertenecen al grupo de las llamadas Espondiloartropatías y que constituye uno de los temas de investigación, más interesantes en los que están involucrados estos mecanismos en su patogenia y una vez que nuevos elementos son dilucidados, estas investigaciones básicas tienen aplicación terapéutica y hasta preventiva.¹

En los últimos años se ha propuesto que ciertas características especiales del germen y del huésped pueden favorecer la interrelación que culmina en la respuesta inflamatoria sinovial. Por un lado, se ha hecho patente que varios de los patógenos involucrados, habitualmente de desarrollo intracelular, pueden persistir largo tiempo, determinando infecciones latentes.

Ello permite entender reactivaciones artríticas en condiciones en que no hay un nuevo episodio infeccioso, así como la persistencia de una respuesta inmune humoral que no madura (persistiendo altos niveles de Inmunoglobulina A (IgA) aún meses después del cuadro infeccioso inicial. Se ha planteado que la similitud que existe entre el HLA B27 y determinadas secuencias de péptidos microbianos, manifestada por anticuerpos con reactividad cruzada, como se han demostrado en portadores de AREac, inhibiría al huésped de montar una respuesta resolutive.²

Cabe la posibilidad que la producción de las llamadas proteínas de choque térmico por parte de las bacterias involucradas, que son potentes inmunógenos y estructuras altamente preservadas en la evolución de las especies, que pudieran generar respuestas inmunes cruzadas dirigidas contra epítopes del propio huésped, favoreciendo el daño crónico aun si la infección se logra erradicar. Por otro lado, cabe considerar que algunos péptidos de las bacterias involucradas podrían funcionar como superantígenos, provocando una estimulación generalizada de la inmunidad celular.³

Actualmente existe consenso en que la inflamación sinovial obedece fundamentalmente a la reactividad inmune celular,

principalmente por activación de linfocitos cooperadores CD4+, luego del procesamiento de la carga antigénica y presentación que realizan los macrófagos. El patrón de síntesis de citocinas en la articulación inflamada (Interleucina 2 (IL-2) e Interferón gamma (IFNg) sugiere una respuesta TH1.⁴

No obstante ciertas observaciones, no parece indispensable la participación de la inmunidad humoral, la que, sin embargo, permite el reconocimiento serológico de la infección precipitante en la mayoría de los casos. La importancia de la inmunidad celular queda de manifiesto por la posibilidad de transferir experimentalmente la enfermedad mediante células T reactivas.⁵

Por otro lado, los linfocitos recuperados de la sinovial de pacientes que han tenido un episodio de AREac, proliferan cuando se les expone a antígenos de los agentes infecciosos desencadenantes, lo que no se verifica si los mononucleares circulantes del mismo paciente se someten a la prueba, dejando de manifiesto un fenómeno local.

Este hecho posiblemente está relacionado con la presencia de antígenos del agente infeccioso en la membrana sinovial, como se ha logrado establecer por procedimientos de alta sensibilidad y especificidad. Este hallazgo, aunque susceptible de comprobación sólo en cierto periodo del desarrollo de la enfermedad, ha sido de mucha importancia en los años recientes, ya que confiere amplia solidez al nexo que existe entre infección precedente y respuesta inflamatoria sinovial aséptica subsiguiente. Hasta ahora, sin embargo, no se sabe cómo los antígenos microbianos llegan a la sinovial.⁶

Aunque la mayoría de los autores coinciden con el planteamiento de que las AREac se producen por reacciones inmunológicas a una infección distante de una articulación. Sin embargo, hace poco se ha demostrado que antígenos microbianos persisten en el tejido articular de pacientes con artritis poschlamydia y posyersinia.⁷

Estos descubrimientos han llevado a plantear que ciertos agentes infecciosos pueden invadir transitoriamente las articulaciones sin llegar a producir cuadro séptico en ellas, pero sí determinar la permanencia allí de algunos componentes bacterianos, que actuando como antígenos podrían perpetuar el proceso inflamatorio articular.⁷

Algunas investigaciones han demostrado también áreas de analogías entre la secuencia de aminoácidos de algunos agentes patógenos y la estructura del HLA-B27. Esto podría explicar porqué sólo determinados tipos de agentes y no todos, producen AREac en personas HLA-B27 positivo.⁸⁻¹¹

Un enfoque consiste en encontrar similitudes entre los microorganismos citados y aunque superficialmente no tienen

nada en común, pueden compartir tropismo celular, esto ocurre a nivel de las mucosas: glándulas salivares, mucosa oral y urogenital.¹²

Se conoce que a intervalos de tiempo, ocurre una infección productiva en las células epiteliales mucosas, aún en individuos normales y estas células de la mucosa son infectadas a través de la circulación por células hematopoyéticas después de la reactivación local de virus en estado latente. Para este propósito las células B infectadas pueden usar la molécula CD48 en las células epiteliales.¹³

Esto puede ocurrir en los lugares de inflamación crónica o intermitente, tales como el anillo de Waldeyer, la mucosa gastrointestinal y ciertas porciones de la mucosa urogenital, como la mucosa cervical transicional.

La reactivación de los virus en estos sitios puede agravar el proceso inflamatorio que está a nivel subclínico en algunos pacientes y de esta forma, cualquier microorganismo que utilice las células inflamatorias del sistema hematopoyético para migrar al sitio de la inflamación, puede reactivarse en los tejidos que constituyen blancos de las reacciones de autoinmunidad y por tanto no es indispensable que exista un organismo específico asociado a una enfermedad específica. Si el microorganismo infecta a los linfocitos B en reposo, las células B de memoria, (CD27-, CD5-, IgD-) proporcionan un reservorio de latencia posterior. En algunos microorganismos, como por ejemplo el Virus de Epstein Barr puede encontrarse en estado latente en otros tipos celulares que incluyen hasta sinoviocitos de pacientes con Artritis reumatoide.¹⁴

Las Clamidias son bacterias que viven dentro de vacuolas en las células eucariotas. Las infecciones agudas tiene como blanco superficies celulares mucosas (pulmón, tractus genital o el ojo), es común la persistencia durante varios años y algunos estudios en modelos animales han demostrado las reactivaciones en microorganismos que han estado latentes.^{15,16}

Las células hospederas pueden ser varias e incluyen células endoteliales (*Chlamydiae pneumoniae*) y células epiteliales (*C. trachomatis*) y al igual que los Herpesvirus la respuesta inflamatoria del huésped (fundamentalmente con la presencia de Interferón gamma,¹⁷ puede controlar la persistencia de Clamidia, también se ha podido demostrar en la membrana sinovial de pacientes con AReac causada por Clamidia la presencia de citocinas proinflamatorias que pudieran ser responsables de los síntomas inflamatorios.¹⁷⁻¹⁹

Es posible que tanto los Herpesvirus como la Clamidia ganen el acceso a los sitios de inflamación crónicos, a través de un mecanismo de caballo de Troya, porque el flujo de células hematopoyéticas inflamatorias incluiría un pequeño número de células que transportan estos microorganismos en formas

latente. Esto implicaría que la producción viral podría ocurrir en la propia membrana sinovial.^{12,16}

En la AReac producida por salmonella las concentraciones de anticuerpos (Inmunoglobulinas G, M y A), así como las concentraciones de IgA en la Artritis reactiva producida por yersinia son mayores y persisten durante más tiempo en el suero de estos pacientes que en el de los pacientes con las mismas infecciones sin participación articular. La presencia prolongada de los anticuerpos IgA en el suero, sugiere que en los pacientes con AReac podría ocurrir en la mucosa intestinal una estimulación antigénica continua. La evidencia indirecta sugiere que la eliminación de las bacterias relacionadas con la producción de AReac podría estar alterada en estos pacientes.²⁰

Es muy frecuente que en las muestras de líquido sinovial y suero de pacientes con AReac inducida por enterobacterias no se puedan cultivar las bacterias responsables, ni se detecten ácidos nucleicos de las mismas, sin embargo, algunos antígenos bacterianos como los Lipopolisacáridos (LPS) degradados de las bacterias causales si se encuentran en las articulaciones afectadas.

Estos LPS son antígenos potentes, capaces de activar reacciones inflamatorias que conducen a la generación de los síntomas de la artritis, de ahí se deriva la hipótesis de que estos LPS podrían estar implicados en la patogenia de la enfermedad.

En las articulaciones, los monocitos/macrófagos que contienen los LPS, pueden generar señales que conduzcan a la activación de diversas citocinas tales como el Factor de Necrosis tumoral alfa (TNFalfa), la cual es considerada una citocina clave en el desarrollo de la artritis.¹⁰

De lo anteriormente descrito se puede plantear que la infección importada puede tener en teoría uno de 3 efectos: primero puede exacerbar una enfermedad subyacente provocándole mayor severidad y duración; segundo, puede inducir una mejoría; o tercero, puede conducir a la progresión crónica de la enfermedad.²

Los mecanismos por los cuales el HLA-B27 confiere susceptibilidad a las Espondiloartropatías aún está pendiente de aclarar, sin embargo, los hallazgos obtenidos en los pacientes con AReac sugieren que el HLA-B27 modula la interacción entre las bacterias implicadas en la patogenia de la enfermedad y las células inmunes, lo que produce una interacción anormal huésped-parásito, así como que la respuesta a los antígenos bacterianos (tales como la HSP60 (Proteína de Choque térmico de 60 kd) y los LPS descubiertos en las articulaciones inflamadas de los pacientes con AReac podría estar alterada en los pacientes HLA-B27 positivos.²¹

Se han propuesto diversas teorías para aclarar el papel del HLA-B 27, muchas de ellas se basan en la función clásica de los antígenos HLA-B27 de presentación a las células T, está alterada y por tanto su desarrollo lleva a la ocurrencia de enfermedades reumáticas.²¹

Todos los subtipos de HLA-B27 predisponen de igual forma a la AReac, excepto el HLA-B2703⁽²²⁾. La teoría de la "tolerancia-reactividad cruzada" refiere que debido a la similitud estructural entre algunos antígenos del germen causante y el HLA-B27, el organismo lo reconoce como propio (tolerancia cruzada) y permitiría su entrada. Más tarde, por razones desconocidas, lo detectaría como extraño, con lo que reaccionaría contra él a través de anticuerpos y/o linfocitos citotóxicos (CD8) que a su vez, por similitud, actuarían sobre las células portadoras del HLA-B27 (reactividad cruzada).

En contraste otros estudios demuestran que las células HLA-B27 podrían modular la respuesta a la invasión con diversos microorganismos y esto podría generar una supervivencia intracelular de estos gérmenes, o una no respuesta a los mismos, que conduciría a una infección crónica, como puede demostrarse en algunos pacientes con AReac.²³

Se ha comprobado que aquellos pacientes con AReac que eran positivos para el antígeno HLA-B27, exhibían varios marcadores genéticos, moleculares y séricos que modulaban las señales de activación para la respuesta inflamatoria mediada por el TNF alfa, haciendo esta respuesta más rápida, enérgica y duradera que en los individuos HLA-B27 negativos, de lo que se deriva la hipótesis que la presencia del HLA-B27 condiciona la respuesta inflamatoria que se observa en los pacientes que muestran LPS como señal de un contacto previo con los microorganismos causales y que esta respuesta inflamatoria tenga tendencia a la cronicidad.²⁴

En la AReac la producción de citocinas Th1 alterada puede causar un fallo en la eliminación efectiva de la bacteria, al inicio de la enfermedad y por tanto ser parte de la patogenia de la enfermedad realmente, una escasez relativa de citocinas Th1 se ha detectado en la sangre periférica y en la sinovial de pacientes con AReac en diversos estudios.

También se han observado asociaciones significativas entre secreción de niveles bajos de TNF alfa y un curso más crónico de la enfermedad en pacientes HLA-B27 positivos. Sin embargo, en clones de células T obtenidas del líquido sinovial de pacientes con AReac, los antígenos bacterianos relacionados con la enfermedad, indujeron la secreción de citocinas Th1 de manera predominante.

También se han reportado datos contradictorios en la producción de citocinas Th2 (Interleucina (IL)-4, IL-10) en las articulaciones inflamadas de estos pacientes.²⁵

El hecho demostrado de que la terapia anti-TNF alfa ha demostrado su eficacia en el tratamiento de las Espondiloartropatías, demuestra el papel crucial de esta citocina en la patogenia de estas enfermedades, incluyendo a la AReac.²⁶

CONCLUSIONES

En resumen, en la patogenia de la AReac son invocados factores genéticos (HLA-B27), factores ambientales y factores inmunológicos aunque su diagnóstico es esencialmente clínico debido a que no existe ningún complementario que la confirme, pero la importancia de establecer este diagnóstico en forma oportuna, teniendo en cuenta estos elementos que intervienen en su etiopatogenia, para imponer tratamiento y evitar posibles secuelas es uno de los propósitos fundamentales de la atención por parte de los especialistas involucrados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hahn R, Knox L, Todd A. Evaluation of Poststreptococcal Illness. *Am Fam Physician* 2005; 71(10): 1865-71.
2. Penttinen MA, Liu Y, Granfors K. The role of infection in the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Op*. 2003 Dec; 4(6):518-24.
3. Sanna Vähämiko Marku,s A Penttinen and Kaisa Granfors Aetiology and pathogenesis of reactive arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7 (4) 136-41.
4. Butrimiene, S. Jarmalaite, J. Ranceva, A. Venalis, L. Jasiuleviciute and A. Zvirbliene Different cytokine profiles in patients with chronic and acute reactive arthritis. *Rheumatology* 2004 43(10):1300-1304.
5. Hilds S G -Reactive arthritis: Immune-mediated synovitis or Joint infection *Immunol Res*:2004. 23(4), p. 267-275.
6. Koopman WJ: Host factors in the pathogenesis of arthritis triggered by infectious organisms. *Rheum Dis Clin NA* 1993; 19: 279-292.
7. Carter JD. Reactive arthritis: defined etiologies, emerging pathophysiology, and unresolved treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 2006 Dec;20(4):827-47.
8. Khan MA. Epidemiology of HLA-B 27 and arthritis. *Clin Rheumatol* 1996; 15(supl 1): 10-12.
9. Glennas A, Kvien T, Melby K. Reactive arthritis: A favorable 2 year course and outcome, independent of triggering agent and HLA-B27. *J Rheumatol* 2004; 21: 2274.
10. Yu D, Kuipers JG. Role of bacteria and HLA-B27 in the pathogenesis of reactive arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29:21-36.
11. Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR :HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. *Clin Microbiol Rev* 2004, 17:348-369.
12. Gautheret-Dejean A, Aubin JT, Poirel L, Huriaux JM, Nicolas JC, Rozenbaum W, Agut H :Detection of human *Betaherpesvirinae* in saliva and urine from immunocompromised and immunocompetent subjects. *J Clin Microbiol* 2005, 53:1600-1603.
13. Jones K, Rivera C, Sgadari C, Franklin J, Max EE, Bhatia K, Tosato G: Infection of human epithelial cells with Epstein-Barr virus. *J Exp Med* 2005, 232:1213-1221.
14. Takeda T, Mizugaki Y, Matsubara L, Imai S, Koike T, Takada K :Lytic Epstein-Barr virus infection in the synovial tissue of

- patients with reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 2005, 57:1718-25.
15. Koehler L, Nettelbreker E, Hudson AP, Ott N, Gerard HC, Branigan PJ, Schumacher HR, Drommer W, Zeidler H :Ultrastructural and molecular analyses of the persistence of *Chlamydia trachomatis* (serovar K) in human monocytes. *Microb Pathog* 1997, 22:133-142.
 16. Villareal C, Whittum-Hudson JA, Hudson AP :Persistent *Chlamydiae* and chronic arthritis. *Arthritis Res* 2004, 6:5-9.
 17. Rottenberg ME, Gigliotti-Rothfuchs A, Wigzell H :The role of IFN-gamma in the outcome of chlamydial infection. *Curr Opin Immunol* 2005, 17:444-451.
 18. Gerard HC, Wang Z, Whittum-Hudson JA, El-Gabalawy H, Goldbach-Mansky R, Bardin T, Schumacher HR, Hudson AP :Cytokine and chemokine mRNA produced in synovial tissue chronically infected with *Chlamydia trachomatis* and *C. pneumoniae*. *J Rheumatol* 2003, 39:2827-35.
 19. Bas S, Kvien TK, Buchs N, Fulpius T, Gabay C. Lower level of synovial fluid interferon-gamma in HLA-B27-positive than in HLA-B27-negative patients with *Chlamydia trachomatis* reactive arthritis. *J Rheumatol* 2003;42:461-7.
 20. Granfors K, Toivanen A :IgA-anti-*Yersinia* antibodies in *Yersinia* triggered reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004, 45:561-565.
 21. Sahlberg AS, Granfors K, Penttinen MA. HLA-B27 and host-pathogen interaction. *Adv Exp Med Biol*. 2009;649:235-44.
 22. Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR :HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. *Clin Microbiol Rev* 2004, 17:348-369.
 23. Antoniou AN, Ford S, Taurog JD, : HLA-B27 and Th1/Th2 cytokine levels *J Biol Chem* 2004, 279:8886-8894.
 24. Simon AK, Seipelt E, Sieper J. Divergent T-cell cytokine patterns in inflammatory arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;57:8562-6.
 25. Scotet E, Peyrat MA, Saulquin X: Efficacy and safety of anti-TNF therapy in reactive arthritis patients and related disorders, study of multicentric assays. *Eur J Immunol* 2007, 29:973-985 en <http://www.doi.wiley.com/10.1002/eji.200790033>.
 26. Rohekar S, Pope J. Epidemiologic approaches to infection and immunity: the case of reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol*.2009 Jul;21(4):386-90.

Los autores refieren no tener conflictos de intereses

Recibido: 10 de septiembre de 2009

Aprobado: 18 de noviembre de 2009

Contacto para correspondencia. Dra. Ana María Torres Lima **E-mail:** amtl@infomed.sld.cu

Cárdenas No 58 % Corrales y Apodaca. Habana Vieja. La Habana, Cuba. CP: 10100