

Patogenia de las Artropatías Seronegativas

Patricia Vergara M.

Inmunóloga Clínica, Hospital Las Higueras, Talcahuano Servicio de Medicina, Sección de Reumatología

Resumen

Las espondiloartropatías son un grupo de trastornos inflamatorios crónicos que afectan principalmente el esqueleto axial y las articulaciones; se caracterizan por tener factor reumatoide negativo, además de asociarse, frecuentemente, a HLA B27. Muchas veces se acompañan de manifestaciones extraarticulares.

Este grupo está compuesto por cinco patologías: la espondilitis anquilosante, la artritis psoriática, la espondiloartropatía con enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reactiva, incluyendo la enfermedad de Reiter, y la espondiloartropatía indiferenciada.

Estas enfermedades son infrecuentes, estimándose una incidencia de 0,2 a un 1%; su importancia radica en que con frecuencia la aparición es a temprana edad, pudiendo causar gran invalidez.

Hasta el momento se desconoce, con certeza, la patogenia de estas enfermedades, planteándose varias hipótesis, basadas principalmente en la participación de la molécula de histocompatibilidad ya mencionada.

Es necesario distinguir entre las distintas patologías que conforman este grupo, ya que muchas veces el tratamiento y el pronóstico son diferentes.

Palabras clave: Artropatías seronegativas, patogenia.

Pathogenesis of seronegative arthropathies

Summary

Spondyloarthropathies are a group of chronic inflammatory disorders affecting primarily the axial skeleton and joints; they are characterized by a negative rheumatoid factor, and frequently associated with HLA B27. They are often accompanied by extra-articular manifestations.

This group is composed of five diseases: ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, spondylarthropathy with

inflammatory bowel disease, reactive arthritis, including Reiter's disease, and undifferentiated spondylarthropathy.

These diseases are rare, with an estimated incidence of 0.2 to 1%; importance lies in that often the onset is at an early age and can cause major disability.

So far, the pathogenesis of these diseases is not known with certainty, though several hypotheses have been raised, mainly based on the involvement of the histocompatibility molecule mentioned above.

It is necessary to distinguish between the different disorders that make up this group, because treatment and prognosis of each are different.

Key words: Seronegative arthropathies, pathogeny.

INTRODUCCIÓN

Las espondiloartropatías (SpA) seronegativas corresponden a un grupo de enfermedades agrupadas porque comparten características clínicas y genéticas.

Se caracterizan por: artritis axial y periférica asociada a entesitis, acompañándose en algunos casos de dactilitis, compromiso cutáneo, inflamación ocular e intestinal.

Estas enfermedades además poseen factor reumatoide negativo, tienen una fuerte asociación familiar y tienen una mayor prevalencia de HLA B27.

Las SpA incluyen: Espondilitis Anquilosante (AS), Artritis Psoriática (PsA), Artritis Reactiva (ReA), SpA asociada a enteropatía y la SpA indiferenciada.^(2, 10, 11)

En conjunto estas patologías se presentan en un 0,2% a un 1% de la población, con una diferencia de 3:1. Esta incidencia aumenta en personas HLA B27 (+), llegando a ser de 2% a 6%.⁽⁵⁾

El riesgo es aún mayor si se tiene el antecedente de SpA HLA B27 + en algún familiar de primer grado, siendo en este caso de aproximadamente 20% o más.^(4, 6)

Hasta el momento se desconoce con certeza la patogenia de estas enfermedades; se han planteado varias hipótesis, no excluyentes entre ellas, basadas principalmente en la participación de la molécula HLA B27.⁽²⁾

Correspondencia: Patricia Vergara Moscoso
O' Higgins 1672, Dpto. 403, Concepción, VIII Región
E-mail: patriciavergaram@gmail.com
Teléfono: 041-2224614. Cel: 07-8995570

HLA B27 y SpA

Las moléculas de HLA clase I son moléculas de histocompatibilidad, están codificadas en el cromosoma 6 y se expresan de forma codominante, siendo altamente polimorfas.⁽¹²⁾

Esta molécula es expresada en la membrana de todas las células nucleadas, siendo más abundantes en células presentadoras de antígenos, como macrófagos y células dendríticas; además, su expresión es aumentada por estímulos proinflamatorios.

La función del HLA clase I es presentar péptidos derivados de proteínas degradadas en el citosol, principalmente, a los linfocitos CD8 +.

Desde hace un tiempo se sabe que existen otros receptores de MHC I adicionales; éstos son: receptores de tipo inmunoglobulina presentes en las células NK (KIR) y la familia de receptores tipo Ig de leucocitos (LIR) que son expresados en linfocitos T, NK, NKT, monocitos, macrófagos y células dendríticas.^(8, 12)

Estructuralmente estas proteínas son moléculas heterodiméricas, compuestas por una porción variable, la **cadena α** ; y por una porción invariable, la **cadena β 2 microglobulina (h β 2m)**, las que están unidas no covalentemente.⁽⁸⁾

La cadena alfa tiene una conformación tal que presenta diferentes dominios claramente definidos:

- Tres dominios extramembrana (α 1, α 2, α 3), los que corresponden aproximadamente a las $\frac{3}{4}$ partes del polipéptido
- Un pequeño segmento hidrófobo cruza la membrana celular
- Residuos carboxílicos terminales que se localizan en el citoplasma.

Los segmentos α 1 y α 2 de la cadena alfa forman un “surco” o “hendidura”, que es el sitio de unión a péptidos, siendo ésta la zona más polimorfa.

La cadena α 3 tiene una secuencia de aminoácidos más conservada y contiene un sitio de unión para el CD8+.⁽¹²⁾

Por su parte, la porción β 2m ayuda a mantener estable la conformación de la cadena pesada y no participa directamente en la unión a péptidos.⁽⁸⁾

La “hendidura” o “surco” de las MHC tipo I tienen los extremos muy cerrados, permitiendo la unión sólo de péptidos pequeños, aproximadamente de 9 aminoácidos (aa). Cada aminoácido se une a un “bolsillo o pocket” (P1-P9).

Los aa en P2 y P9 corresponden a los sitios “primarios” de anclaje, es decir, son fundamentales para la unión de estos péptidos.

P1, P3 y P7 son bolsillos secundarios (principalmente P1 y P3) y los bolsillos en el medio, como P4, P5, P6 y P8, tienen un mínimo contacto con las paredes de surco de la molécula HLA B27.

P5 y P6 pueden tener contacto simultáneamente con HLA B27 y con el TCR.

La importancia de esto radica en que, a pesar de que muchos péptidos caben en este surco (incluyendo péptidos propios), para que ocurra la unión es necesaria la presencia de aa específicos. En el caso del HLA B27 requiere que el aminoácido que se ancla en P2 sea una arginina.⁽¹⁷⁾

Ahora que ya recordamos cómo es la estructura normal del HLA B27, podemos entender las diferentes hipótesis que relacionan esta molécula con la patogenia de las SpA.

Como ya habíamos dicho, esta molécula tiene una alta prevalencia en las personas afectadas; así vemos que se encuentra presente en un 50% a 75% de los pacientes con SpA; además en los individuos con AS la encontramos en un 90% a 95% comparado con el 7% a 8% presente en la población general.⁽⁸⁾

Además se ha visto en murinos transgénicos que la expresión de la enfermedad aumenta en forma directa al número de copias de HLA B27.⁽²²⁾

Cabe destacar que hasta el momento han sido identificados 31 subtipos de HLA B27 (HLA B2701 al HLA B2732, excluyendo el HLA B2722), los cuales difieren entre sí por uno o unos pocos residuos de aminoácidos. De estos subtipos no todos se asocian a SpA, y de los que sí se asocian el más importante es el B*2705 seguido por B*2702, B*2704 y B*2707.⁽⁶⁾

Estos subtipos tienen una distribución geográfica característica, destacando que el B*2705 corresponde a la especificidad “ancestral” y es común en todas las razas.⁽¹⁷⁾

El mecanismo exacto mediante el cual este gen produce susceptibilidad es aún desconocido; sin embargo, se han propuesto varias hipótesis, en las que se basan casi todos los trabajos experimentales actuales.

1. HIPÓTESIS DEL PÉPTIDO ARTRITOGÉNICO

Esta hipótesis fue formulada en 1990; en ella se plantea que péptidos de antígenos externos, como bacterias intracelulares o virus ubicuos, podrían ser presentados por HLA B27 y gatillar la respuesta de linfocitos T citolíticos (CTL); en lo referente al B27, esta hipótesis tenía una restricción y era que los péptidos presentados con importancia patogénica se debían encontrar sólo en los tejidos afectados, es decir, sinovial, tejido ocular e intestinal.⁽¹³⁾

Si este péptido muestra mímica antigénica o molecular con un ligando constitutivo propio, los CTL activados

podrían actuar sobre éste, rompiéndose la tolerancia, con la consecuente autoinmunidad, daño tisular e inflamación.⁽⁹⁾

Esta hipótesis encuentra un soporte indirecto en estudios de linfocitos T que muestran tanto CTL restringido al complejo B27/péptido-bacteriano como CTL autoinmunes en pacientes con AS y ReA, los que causarían citotoxicidad e inflamación crónica.⁽⁹⁾

Por ejemplo, se han identificado varios HLA B27 que presentan péptidos derivados de *Yersinia* y *Chlamydia*, y al ser el HLA B27 una MHC de tipo I, es reconocida por los linfocitos CD8+, lo que podría explicar la presencia de linfocitos CD8+ en el líquido sinovial.⁽⁸⁾

Además recientemente se han encontrado, en líquido sinovial de pacientes con AS, LTCD8+ que reaccionan con péptidos derivados del colágeno dependiente de B27.^(8,9)

Otro péptido-propio corresponde al receptor I del péptido intestinal vasoactivo (VIPR 400-408). Este péptido tiene una muy alta homología con un péptido restringido a B27 derivado del virus Epstein-Bar (EBV).

Llama la atención que este péptido no sólo es presentado por B*2705, sino también por B*2709 (subtipo que no está asociado a la enfermedad); además, a B*2709 se une con mayor afinidad que B*2705,⁽⁹⁾ entonces ¿por qué sería artrítico sólo cuando es presentado por B*2705?

La explicación es que este péptido (VIPR1) al unirse al B*2705 lo puede hacer con dos conformaciones diferentes, una convencional y otra “no-convencional”; mientras que a B*2709 se une sólo de la manera convencional.

En contraste, el péptido derivado del EBV se une a B*2705 sólo de manera “no-convencional” y a B*2709, de manera “convencional”; la conformación espacial depende de la unión con diferentes aa, en distintos bolsillos.

La importancia de esto radica en que se ha logrado demostrar que la estructura derivada del péptido derivado de EBV es similar al VIPR1 sólo en su estado “no-convencional”, explicando el mimetismo molecular, la reactividad cruzada y su asociación con la enfermedad en el contexto de B*2705.⁽⁹⁾

Destaca que inicialmente se pensaba que linfocitos reconocían péptidos que formaban parte de la molécula de HLA-B27; esto se basaba en estudios que mostraban que linfocitos de sangre periférica de pacientes con SpA reconocían secuencias aminoacídicas como LRRYLENGK, presente tanto en la cadena pesada del HLA B27 como en proteínas de enterobacterias.⁽⁸⁾

2. ROL DE LAS CADENAS PESADAS ABERRANTES EN LA SUPERFICIE CELULAR

Esta hipótesis se basa en el hallazgo de formas aberrantes de cadenas pesadas expresadas en la superficie celular, por ejemplo:

- Monómeros estables de HLA B27, libres de 2m
- Homodímeros de HLA B27 libres de 2m unidos por puentes disulfuro
- Heterodímeros de HLA B27 “vacíos” (sin péptido unido a la hendidura).⁽⁷⁻⁹⁾

¿Por qué se forman estas cadenas aberrantes en la HLA B27 y no en otras MHC tipo I? ¿Cómo participarían estas cadenas en la patogenia de las SpA?

La estructura de las HLA B27 favorece la formación de cadenas aberrantes, por la presencia de un residuo no pareado en el bolsillo B del dominio $\alpha 1$. Éste corresponde al residuo Cys 67.

A través de este residuo se pueden formar puentes disulfuro, creándose las moléculas homodiméricas ya mencionadas.

Este residuo está presente en otros alelos HLA (como B14, B38, B39 y B65; sin embargo, en las HLA B27 la reactividad química del Cys 67 es alterada por su proximidad a otros residuos como Lys70.⁽¹³⁾

Se ha visto que Cys 67 no sólo juega un rol importante en la formación de homodímeros, sino que también es importante en la mantención de la termoestabilidad de los heterodímeros de HLA B27.

Es así como mutaciones de ésta no sólo alteran la unión a péptidos, sino que desestabilizan complejos ya formados B27-Péptido.⁽²²⁾

Monómeros estables

Cuando la cadena pesada no se encuentra asociada a $\beta 2$ microglobulina, puede adquirir una nueva conformación, ya que la hélice $\alpha 1$ se “desenrollaría” sólo en forma parcial, no reconociendo residuos que antes eran característicos de los péptidos que se unían a esta molécula (Arg P2).

La hélice $\alpha 1$ “desenrollada”, además de reconocer un repertorio alterado de péptidos, ahora puede reconocer péptidos más largos, lo que se asemejaría a la hélice α de las MHC tipo II, pudiendo, en este estado, ser reconocida por linfocitos CD4+.^(13,22)

Participación de los dímeros

Se han descrito varios mecanismos mediante los cuales la dimerización de esta molécula podría influir en la patogenia de SpA.

a) Se realizó este proceso *in vitro*; una vez estructurados los dímeros se volvieron a unir, formando tetrámeros.

Estos grandes complejos, compuestos por ocho cadenas pesadas de HLA B27, fueron utilizados como ligandos, demostrándose su unión a KIR, LIR (LILRA1, LILRB2 y

KIR3DL1). Es decir, podrían ser reconocidos como extraños por receptores del sistema inmune, iniciándose una respuesta inflamatoria.

b) Como ya se dijo anteriormente, estos homodímeros tendrían la capacidad de unir péptidos; por lo tanto, el reconocimiento inmune a través de formas no convencionales de HLA B27 podría gatillar una respuesta inmune no típica, con potencial patogénico.⁽⁹⁾

Por lo tanto, la acción del HLA B27 en la superficie celular se podría resumir como el esquema observado.

1° HLA B27 forma un heterodímero convencional, presentando péptidos artritogénicos.

2° HLA B27 se puede encontrar en la superficie como un heterodímero desprovisto de un péptido en su hendidura, pudiendo presentar en forma similar a las MHC de tipo II.

3° HLA B27 forma un monómero, libre de péptido y de β^2m . Los monómeros pueden tomar dos caminos: el primero es estabilizarse al presentar péptidos no convencionales (4°) y el segundo es formar homodímeros estables (5°).

6° Estos homodímeros pueden presentar péptidos.

3. MISFOLDING Y ESTRÉS EN EL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO (ER)

Otra hipótesis en la cual participaría la molécula de HLA B27 en la producción de este grupo de patologías es a través de su tendencia a plegarse en forma alterada.

Misfolding es un término que se utiliza cuando una proteína tiene un plegamiento alterado; normalmente estas proteínas son atrapadas en el ER.⁽⁸⁾

En 1999 se demostró que el plegamiento de HLA B*2705 era ineficiente y que sus cadenas pesadas tenderían a un plegamiento alterado, quedando atrapadas en el ER. Se cree que este plegamiento alterado de las HLA B27 estaría dado por un plegamiento más lento del bolsillo B de esta molécula.⁽²²⁾

Se ha calculado que aproximadamente un 25% de las cadenas neoformadas de HLA B27 se encuentran en este estado, mientras que no se ha visto esto en el resto de las MHC tipo I.⁽⁸⁾

¿Qué importancia tendría este plegamiento alterado si no es expresado en la superficie y por lo tanto no presentaría antígenos?

El *misfolding* puede llevar a la formación de puentes disulfuro aberrante; además, produce una unión prolongada de la proteína mal plegada a BiP.

BiP es una proteína chaperona residente del ER que regula en forma negativa la “Respuesta a Proteínas No Plegadas” (UPR); la interacción prolongada de las proteínas mal plegadas con BiP produce un secuestro de esta chaperona, evitando que ésta actúe.

Lo anterior llevaría a la activación de tres proteínas de transmembrana del RE (ATF6, IRE1 y PERK), que están normalmente siendo inhibidas por BiP.

Éstas traducen señales de estrés a través de la membrana del RE, activando factores de transcripción y *up*-regulando proteínas de degradación asociada al RE, síntesis de fosfolípidos y apoptosis.

Además el estrés en el RE activa un segundo mecanismo conocido como “Respuesta por sobrecarga del RE” (ERAD), cuya función es aliviar el estrés en el ER.

ERAD llevaría a la activación de NF κ B, produciendo un aumento de la síntesis de citoquinas proinflamatorias como TNF α , IL-1 e IL-6.⁽⁹⁾

Todo esto podría desencadenar el proceso inflamatorio característico de este grupo de patologías.^(8, 9)

Se ha planteado que las mismas HLA B27 acumuladas en el RE exacerban la tendencia intrínseca de HLA B27 a plegarse inadecuadamente, perpetuándose el proceso inflamatorio.

La activación de UPR, al producir citoquinas proinflamatorias, llevaría al aumento de la expresión de MHC I, entre ellas, HLA B27, acrecentando la cantidad de cadenas pesadas con plegamiento alterado, acumulándose en el RE, aumentando más el UPR, y así el desarrollo de enfermedad inflamatoria asociada a B27.^(8, 9)

Como vimos, a pesar que existen múltiples grupos que buscan aclarar el rol del HLA B27 en la producción de este grupo de patologías, falta que se demuestre completamente su participación; además, si consideramos que esta molécula contribuye con aproximadamente el 40% del riesgo genético, queda claro que queda mucho por estudiar.

Por esto se ha buscado asociación con otros genes, encontrándose que:

Existe asociación con otras MHC de tipo I como: HLA B13, HLA B17, HLA B35, HLA B62, HLA B38 y B39 (estos últimos principalmente en A. psoriática); sin embargo, el mecanismo patogénico aún es desconocido, correspondiendo hasta el momento sólo a estudios observacionales.^(6, 21)

Además, polimorfismo de **diferentes genes** se ha asociado a estas patologías; entre ellos destacan:

- **MICA:** éste corresponde a otro gen de MHC I, que se encuentra adyacente al B27, y es considerado un marcador de estrés en el epitelio, y actúa como ligando de NKG2D.

- **MHC II:** se han relacionado los alelos HLA DRB1*01 y DRB1*04, además del HLA DR4, DR7 y Cw6.^(6, 21)

Cabe destacar que en PsA la presencia del HLA B22 corresponde a un factor protector para la progresión de daño articular.⁽²¹⁾

- **LMP:** o molécula pesada del proteosoma. Corresponden a genes que codifican la formación de este complejo multicatalítico, de ellas se han relacionado el LMP2 y el LMP7.

- **TNF α :** Se han encontrado polimorfismos asociados a AS, al desarrollo de psoriasis y de PsA.^(6, 21)

- Inhibe la formación ósea, inhibe la síntesis de proteoglicanos y además estimula la reabsorción ósea.⁽²¹⁾

- Algunos polimorfismos no sólo determinan diferente susceptibilidad, sino que además se asocian a diferentes fenotipos de la PsA.

- Se han estudiado siete polimorfismos de esta molécula: algunos proinflamatorios y otros antiinflamatorios, entre ellos, TNF α -308 y TNF α +252.

Pacientes con lesiones erosivas de manos y pies tienen ambos polimorfismos

Pacientes “progresores” tienen una frecuencia aumentada de estos genotipos en relación a los “no progresores”.⁽¹⁸⁾

- **Tapasina (Tpn):** Corresponde a una chaperona especializada del RE que está involucrada en el “control de calidad” de la unión de péptidos a la MHC tipo I.

Su importancia radica en que HLA B27 es menos dependiente que otras MHC tipo I de esta chaperona para la unión a péptidos, lo que podría tener varias consecuencias:

- La unión subóptima podría favorecer la disociación en la superficie celular o en el compartimento endosómico, favoreciendo la producción de homodímeros.

- Podría favorecer su degradación endosómica, produciendo péptidos que servirían como ligandos a MHC tipo II.⁽⁹⁾

- **Complejo IL-1:** Éste se encuentra ubicado en el cromosoma 2q e incluye genes de citoquinas proinflamatorias como IL-1 α , IL-1 β y su inhibidor natural: el receptor antagonista de IL-1 (IL-1RA); se han visto polimorfismos de todos éstos asociados a algunas SpA.⁽⁶⁾

- **PPi:** Corresponde a la Pirofosfatasa inorgánica extracelular (PPi), y sus niveles influyen en la mineralización ectópica. Por ejemplo, su mutación se ha asociado con depósitos ectópicos de cristales de hidroxapatita de calcio, dando como resultado una fusión vertebral como la vista en AS.⁽⁶⁾

Linfocitos CD4 + y SpA

Como ya habíamos dicho anteriormente, la principal función de las MHC tipo I es presentar péptidos a los linfocitos CD8+, y por la importancia dada a HLA B27 inicialmente se pensó que este linaje celular jugaría un rol trascendental en la patogenia de la enfermedad; sin embargo, se ha demostrado que esto dista mucho de ser así; es más, con niveles extremadamente bajos de este linaje celular igual se produce SpA.

Lo anterior, asociado al gran número de CD4+ encontrados en las articulaciones comprometidas, ha llevado a pensar que estas células están implicadas en el inicio de la enfermedad; esto ha llevado a realizar diferentes estudios para demostrarlo, observándose que:

- El traspaso de linfocitos CD4+ es más eficiente que el paso de los CD8+ en producir esta enfermedad inflamatoria en murinos carentes de ambas líneas celulares.⁽²²⁾

- Murinos *knock-out* para MHC II igual desarrollan la enfermedad, lo que demostraría que no es importante para el inicio de la patología, a pesar que convencionalmente la presentación de péptidos a CD4+ es a través de estas moléculas, lo que reforzaría la idea que algunos LCD4+ reconocerían péptidos presentados por HLA B27.

- Un grupo de CD4+ reconocen “heterodímeros vacíos” de HLA B27.⁽²²⁾

- Otro grupo de CD4+ reconocen moléculas homodiméricas de HLA B27, pudiendo aumentar este reconocimiento al disminuir las chaperonas TAP. No se sabe si estos CD4+ reconocen estos homodímeros en presencia o no de péptidos.

Existen circunstancias en las cuales ocurre esta presentación anormal en humanos, desencadenando este proceso de reconocimiento peptídico:

- 1) En presencia de defectos genéticos de componentes esenciales de MHC tipo I, como los ya nombrados defectos en las TAP.
- 2) Durante la infección por patógenos intracelulares.
- 3) Como resultado de la acción de citoquinas como IL-10 o la homóloga viral, las cuales producen *down*-regulación de la expresión de los genes de TAP1 y LMP2.

Lo anterior podría explicar la asociación entre patógenos intracelulares con el desarrollo de SpA y la importancia que juega la presencia de la flora normal para que se produzca la enfermedad. Además de la asociación que existe con infecciones asociadas a exacerbaciones de la enfermedad ⁽²²⁾

La activación de los linfocitos CD4+ podría llevar a la inducción de una respuesta inflamatoria, con el consecuente reclutamiento de células inflamatorias como macrófagos, y otras células, al espacio sinovial, lo que podría aumentar la producción y liberación de citoquinas proinflamatorias.

De esta manera la secreción de IL-8, TNF α e IL-12 podría activar el endotelio, aumentar la permeabilidad vascular y activaría otros linfocitos y NK. ⁽²²⁾

Si los linfocitos T secretan además TGF β , pueden llevar a la secreción de IgA por parte de los linfocitos B, inmunoglobulina que se encuentra aumentada en los pacientes con SpA.

Por otra parte, se podría activar el complemento, lo que llevaría a lisis celular. ⁽²²⁾

Por otra parte, destaca además que los linfocitos T de estos pacientes tienen un fenotipo de memoria (CD45RO y bajos niveles de CCR7 y CD28+) y los NK tienen niveles aumentados de β 7 integrina, el cual es un marcador de migración al tracto gastrointestinal. ⁽²³⁾

Natural Killer (NK) y SpA

Las NK son células del sistema inmune innato (SII); su respuesta depende del balance de las señales transmitidas por receptores inhibitorios y activatorios de NK (NKR).

Para recordar, estos receptores pueden ser divididos en tres clases:

- 1) Los receptores de tipo Ig, que incluyen:
 - a) Killer Ig-like receptor (KIRs)
 - b) Leukocyte Ig-like receptors (LIRs o LILR)
- 2) Los receptores tipo Lecitina (CD94/NKG)
- 3) Receptores de citotoxicidad natural (que incluyen NKp30, Np44, NKp46).

Normalmente, las células autólogas son protegidas de la lisis por NK a través de la interacción del receptores inhibitorios NKR con la MHC tipo I, presente en las células. ⁽²³⁾

Por ejemplo, KIR3DL1 y KIR3DL2 se unen al grupo de las HLA B, incluyendo HLA B27. ⁽²³⁾

Sin embargo, estas células también pueden reconocer estructuras anómalas; es así como los homodímeros de B27 son ligando de KIR3DL1, KIR3DL2, LILRB2 y

LILRA1; esto corresponde a un patrón de reconocimiento diferente del utilizado por el heterodímero de B27. ⁽²³⁾

Cabe destacar que mientras los KIR están limitados a las NK y a los linfocitos T, los LIRs tienen un patrón de expresión mucho mayor, siendo expresados en NK, linfocitos T, linfocitos B, mielomonocitos y células dendríticas, por lo que un mayor número de células podrían reconocer estas estructuras.

A pesar que tanto KIR3DL1 y KIR3DL2 transmiten señales inhibitorias, su expresión se relaciona con un aumento de la sobrevivencia de los linfocitos T y NK, lo que podría tener un rol patogénico en la SpA, ya que en estos pacientes se encuentra un número mayor de NK y de linfocitos T KIR3DL2+, tanto en sangre periférica como en líquido sinovial.

Las NK KIR3DL2+ presentan niveles aumentados de granzima y de CD38+; este último incrementa la acción citotóxica de las NK al aumentar la secreción de citoquinas y granzimas en NK activadas, importante para los pacientes con SpA, quienes tienen una expresión aumentada de estos NK. ⁽²³⁾

Además se ha encontrado evidencia de la asociación de KIR3DL1 y su contraparte activadora KIR3DS1 en AS.

El alelo inhibidor (KIR3DL1) se encuentra disminuido en pacientes HLA B27+ y relativamente disminuido en personas sanas HLA B27+, mientras que KIR3DS1 se encuentra francamente aumentado en los pacientes.

Estos hallazgos abren la posibilidad de un rol inmunomodulador de esta molécula, dado por el balance entre los receptores KIR activadores e inhibidores en las personas B27+, lo que determinaría en parte la susceptibilidad a SpA. ⁽⁹⁾

Rol de microorganismos en SpA

Anteriormente mencionamos la importancia que teóricamente podrían tener los patógenos en el desarrollo de la enfermedad.

Por esto se han realizado estudios que demuestran que SpA se desarrolla sólo en murinos B27-T transgénicos, en presencia de microorganismos, es decir, cuando viven en presencia de prebióticos, aunque el ambiente estuviese libre de patógenos específicos, se produce SpA; por el contrario, cuando eran criados en ambientes libres de gérmenes, no se observaba la enfermedad.

De esta manera se concluye que la simple colonización intestinal con flora normal es suficiente para desarrollar inflamación. ⁽⁸⁾

Ahora que ya se describió la patogenia de estas enfermedades y vimos las células que participaban en su desarrollo, nos va a ser más fácil comprender su histología.

Histopatología de la inflamación en las SpA

Los sitios más comúnmente afectados en las SpA incluyen las articulaciones sacroiliacas, cuerpos vertebrales adyacentes a los discos intervertebrales, sinovia de las articulaciones periféricas, tracto gastrointestinal y ojo.

Muchas de estas ubicaciones tienen una pobre accesibilidad; por lo tanto, la información sobre su histología es limitada.

En el inicio de la sacroileítis se observa sinovitis, con daño de la médula ósea, asociado a la formación de panus y tejido de granulación.

Se encuentran células T (CD4 > CD8) y macrófagos CD68+, asociado a proliferación de fibroblastos y neovascularización, existiendo además una sobreexpresión de TNF α y TGF β mRNA; el hueso destruido es eventualmente reemplazado y la osificación endocondral termina finalmente en una anquilosis.

A nivel de las articulaciones periféricas se observan características similares a las de otras artritis, como aumento de la vasculatura y activación de las células endoteliales, con aumento de la expresión de moléculas de adhesión y factores quimioatrayentes.

La infiltración celular está dada principalmente por linfocitos T activados (CD4+ > CD8+), NK y linfocitos B y macrófagos CD163+; el número de CD68+ es igual o menor que en otras artritis. Cabe destacar que cuando la enfermedad ya está establecida (> a 1 año) existe predominio linfocitario; en cambio, cuando la lesión es precoz se observa un predominio de macrófagos CD68+.⁽⁸⁾

Como fue dicho inicialmente, las SpA comparten características clínicas y su asociación al HLA B27; sin embargo, hay autores que estiman necesario considerarlas patologías separadas para poder comprender más su patogenia y así realizar un óptimo tratamiento.

A continuación serán comentados brevemente cada patología por separado y estudios que se han realizado en estas áreas.

Artritis Reactiva (ReA)

La ReA corresponde a una oligoartritis asimétrica aséptica, principalmente de grandes articulaciones, que ocurre después de una infección a distancia, generalmente gastrointestinal.

Cuando se acompañan de manifestaciones extraarticulares, especialmente mucocutáneas, constituyen el síndrome de Reiter, que es la expresión máxima de este tipo de patología.

Ocurre entre la segunda y sexta semana posteriores al cuadro infeccioso y se puede llegar a ver hasta en un 20%.

Ocurre en ambos géneros, siendo más frecuente en el hombre la de origen genitourinario. Es más habitual entre los 20 y 40 años de edad, pero puede presentarse en niños o en adultos mayores.

Los patógenos asociados con más frecuencia corresponden a la *Chlamydia*, en el caso de infecciones del tracto urogenital, y las bacterias Gram-negativas (*Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* y *Campylobacter*), en el caso de infecciones gastrointestinales.^(8, 11)

Recientemente se ha encontrado que además infecciones respiratorias por *Chlamydia pneumoniae*, la aplicación de vacunas para la hepatitis B, la *Salmonella* y la tuberculosis también se asociaban al desarrollo de esta patología.

Los estudios en ReA se basan principalmente en buscar el rol específico que tiene el microorganismo en la producción de la enfermedad.

Los patógenos que se han asociado al desarrollo de ReA se caracterizan por:

- 1) Corresponde a patógenos facultativos/obligados intracelulares
- 2) Capaces de viajar desde la superficie de la mucosa a la articulación
- 3) Capaces de ajustar sus actividades moleculares al ambiente articular
- 4) Capaces de evadir la defensa del huésped.

El ejemplo más estudiado es con *Chlamydia trachomatis*; sin embargo, la mayoría de los hallazgos son aplicables a los otros microorganismos asociados a ReA.

Es necesario recordar que el sitio primario de infección de la *Chlamydia* es el tracto urogenital, donde infecta células dendríticas y monocitos, los que se transformarán en vehículos que diseminarán en el patógeno.⁽⁷⁾

En relación a la capacidad de ajustar sus actividades moleculares, se describe que:

Inicialmente, cuando la *Chlamydia* infecta, lo hace de una manera metabólicamente silente, llamándose cuerpo elemental de infección (EB) y de esta manera es endocitada.

Posteriormente se transforma en un gran cuerpo reticular (RB) metabólicamente activo, el cual se multiplica por fisión binaria, en el interior de una vacuola, llamándose "cuerpo de inclusión".

Finalmente el RB se vuelve a reorganizar, retornando al estado de EB, siendo liberado a través de exocitosis y de lisis celular.

Este ciclo dura aproximadamente 48 horas, resultando la secreción de EB con gran poder infectante.

En la articulación el huésped ideal también es el mono-

cito, porque al tener éste una vida media larga le permite sobrevivir largo tiempo a la *Chlamydia*.

A pesar que no se han podido cultivar en las articulaciones, se ha demostrado que las bacterias implicadas se encuentran metabólicamente activas en ellas, encontrándose DNA, mRNA, rRNA bacteriano en el líquido articular.

Esto podría llevar a dos caminos: el primero, en que el sistema inmune es capaz de eliminar al microorganismo de la articulación, y el segundo en el cual hay pérdida de la tolerancia, produciéndose inflamación y daño articular.

Para que los microorganismos sobrevivan es necesario que evadan la respuesta inmune; esto lo logran a través de:

- Inhibición de la apoptosis de macrófagos y células dendríticas:
 - La *Chlamydia*, como todo patógeno intracelular, requiere de la supervivencia de su hospedero, y esto lo logra de dos maneras:
 - Inhibiendo la secreción de citocromo c
 - Acción directa sobre el dominio de muerte del receptor de TNF.
- Inducción de la apoptosis de los linfocitos T, induciendo la producción local de TNF α .
- *Down* regulación de las moléculas de presentación antigénica.
 - Durante la infección persistente disminuye la síntesis del antígeno inmunodominante (MOMP)
 - Inhibe la expresión de MHC I y MHCII
 - Secreta proteasa y CPAF (proteosome-like activity factor) en el citosol del huésped y degrada el factor de transcripción RFX5.
- Acción sobre el HLA-B27
 - Normalmente el HLA B27 suprime la replicación de *Chlamydia*; sin embargo, algunas bacterias asociadas a ReA son capaces de inducir un HLA B27 soluble, el cual inhibe la acción del HLA B27 normal asociado a antígeno, pudiendo promover la persistencia de la *Chlamydia*.
 - Se ha observado que el ser HLA B27 + no cambia la susceptibilidad a la infección, ni la duración de la sintomatología; sin embargo, se ha demostrado que las bacterias sobreviven un tiempo más prolongado que en sujetos HLA B27 negativo.
- Tratamiento antibiótico.
 - Algunos tratamientos antibióticos no sólo no son capaces de eliminar este microorganismo, sino que además podrían llevar de una fase productiva a una persistente.⁽⁷⁾

Lo anterior llevaría a un aumento de la supervivencia bacteriana; sin embargo, si consideramos únicamente la persistencia de la bacteria como factor productor de la patología, lograríamos explicar sólo una artritis aguda después de una infección mucosa; no obstante, el porqué ésta se hace crónica no se respondería sólo con los hallazgos recién descritos.

Para explicar la persistencia de la inflamación se ha postulado la participación de la inmunidad innata y de la adquirida.

Participación de la inmunidad innata

Se ha observado que el LPS persiste en el tejido sinovial por bastante tiempo después de haber finalizado la infección bacteriana; su importancia radica en que es un potente estimulador de macrófagos, a través de los TLR, induciendo la producción de citoquinas proinflamatorias, en gran parte mediando la activación de NF κ B.

Además induce la producción de proteína quimioatrayente del monocito, estimula la producción de IL-8 por parte de los condrocitos y disminuye la expresión de C5aR en monocitos.

Esto permite que los macrófagos se encuentren en un estado persistente de activación en la sinovia, produciendo inflamación crónica.

Destaca también la participación de los fibroblastos sinoviales, los cuales, cuando son infectados, son capaces de mediar la activación y diferenciación de los osteoclastos.^(4,11)

Participación de la inmunidad adquirida

Se plantea que la respuesta aguda sería seguida de una respuesta en la cual algunos péptidos son presentados en el contexto de este alelo, hallándose 11 péptidos, de los cuales cuatro se encontraban en la secuencia génica de la *Chlamydia*.⁽⁷⁾

En relación al patrón de citoquinas secretadas, ha llamado la atención que éste cambia según la etapa de la enfermedad:

El TNF α e INF γ , los cuales son citoquinas Th1, con potente acción antibacteriana, se encuentran disminuidos en pacientes con SpA HLA B27 (+), lo que podría disminuir la eliminación bacteriana.

Es más, se ha observado en murinos *knock-out* para el receptor de TNF p55 el desarrollo de una artritis más severa después de la infección con *Yersinia*.

Sin embargo, en las ReA crónicas la producción de TNF- α como de INF- γ se encuentra aumentada, sugiriendo que en esta fase de la patología la respuesta dominante es de tipo Th1.

Los linfocitos CD4+ que expresan un perfil de secreción de tipo Th1 se encuentran aumentados tanto en número como en función, lo que refuerza la idea de participación de esta línea celular en la producción de esta enfermedad.⁽¹¹⁾

Artritis Psoriática (PsA)

La artritis psoriática (PsA) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica caracterizada por artritis y psoriasis cutánea.

Se observa en el 10%-20% de los pacientes con psoriasis, que a su vez representan aproximadamente el 2% de la población general.⁽¹⁴⁾ Afecta en igual proporción a hombres como a mujeres.⁽²¹⁾

Se presenta, principalmente, entre la cuarta y la sexta década de la vida; por lo general el proceso articular ocurre entre 10 a 20 años después del inicio de las lesiones cutáneas, aunque puede presentarse simultáneamente o previo a la psoriasis.⁽³⁾

Un 40% tiene antecedentes de familiares de primer grado con psoriasis o PsA.⁽²¹⁾

Hasta los años 70 no se había reconocido la PsA como una entidad específica y era considerada un subtipo de artritis reumatoide (AR).

Actualmente se utilizan los criterios diagnósticos formulados por el grupo CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), el que tiene una sensibilidad del 91,4% y una especificidad del 98,7%; sin embargo, no sirven para realizar diagnóstico precoz.

Se puede clasificar en cinco subtipos según su presentación clínica:

- 1) Con afectación predominante de IFD, lo cual ocurre entre el 8% y 16%
- 2) Mutilante por osteolisis de falanges y metacarpianos en el 5% de los pacientes
- 3) Poliartritis simétrica seudorreumatoídea, que es la más común; se diferencia de la artritis reumatoídea porque afecta IFD y tiende a anquilosar
- 4) Oligoarticular asimétrica que afecta interfalángicos proximales (IFP), IFD, metacarpofalángicas y metatarsofalángicas, y ocurre entre el 15% - 30%
- 5) Compromiso axial, que ocasiona espondilitis y sacroileítis de tipo asimétrico, el cual ocurre entre el 20% y 40%.

Como en toda patología autoinmune se encuentran muchos factores involucrados en su patogenia; ya vimos la fuerte asociación familiar existente.

A favor del componente ambiental destaca que en un 24% la PsA se desarrolla secundariamente a un trauma de la articulación.⁽²¹⁾

En cuanto a los factores inmunológicos involucrados, se considera que la PsA es una patología mediada por linfocitos T, los cuales se encuentran aumentados tanto en las lesiones cutáneas como en las articulares.

También se encuentra un mayor número de linfocitos B que forman centros germinales primitivos; la importancia de esto aún no ha sido aclarada, ya que ni la psoriasis ni la PsA se relaciona con niveles aumentados de Ac.⁽²¹⁾

Pareciera que es la angiogénesis el primer evento en ambas patologías, observándose un aumento de los vasos sanguíneos de la membrana sinovial de las articulaciones de los pacientes con PsA.

En relación a factores angiogénicos, la citoquina Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), Factor de crecimiento epidermal (EGF) y los Factores de crecimiento del Fibroblasto 1 y 2 (FGF1 y FGF2) son potentes mitógenos y juegan un rol central en el inicio de la angiogénesis.

De estos VEGF, es el único que actúa específicamente en las células endoteliales.

Se han encontrado altos niveles de VEGF en la sinovial de AR, PsA, espondilitis anquilosante y placas psoriáticas, junto con el FGF1.⁽¹⁾

Es así como se pudo evidenciar que variaciones genéticas de las citoquinas pro-angiogénicas VEGF, FGF1, FGF2 y EGF están asociadas al desarrollo de PsA.⁽¹⁾

Además recientemente, la Pioglitazona, que inhibe la angiogénesis, ha mostrado eficacia en el tratamiento de esta patología.

Últimamente se ha dado importancia al posible rol que juegan las DC en la iniciación y perpetuación de la artritis, al presentar péptidos artritogénicos a linfocitos T autorreactivos, lo que podría llevar a linfocitos de memoria aberrantes con el resultado ya conocido.

Otra razón por la que se han estudiado las DC es que infiltran precozmente la sinovia, además de tener la capacidad de producir inflamación local vía TLR y liberación de citoquinas.

TNF α y PsA

El TNF α tiene un rol patogénico en la psoriasis, activando linfocitos, participando en la infiltración de este mismo grupo celular y además estimulando la proliferación de las placas psoriáticas.

La expresión de TNF tiene la misma distribución que en la AR; sin embargo, el número de macrófagos es un poco menor en la sinovia de pacientes con PsA.⁽²¹⁾

Además de las funciones ya mencionadas del TNF α común para todas las SpA, esta citoquina proinflamatoria juega un rol trascendental en la PsA:

- Aumenta la adhesión celular al endotelio vascular, a través de la expresión de ICAM-1 y de E-Selectina, lo que llevaría a un incremento de la migración linfocitaria a los sitios de inflamación.
- Tiene un rol en la degradación articular:
 - Aumentando la producción de metaloproteinasas, las que median la erosión articular.
- Media la producción de vasos sanguíneos tortuosos característicos de PsA y Psoriasis:
 - A través de la *up*-regulación de factor de crecimiento del endotelio vascular(VEGF) y del factor de crecimiento transformante β (TGF β).⁽²¹⁾

Rol de los TLR en PsA

Como sabemos, del 70% al 90% de los dominios CpG en células eucariontes están metilados; sin embargo, se ha visto que en personas con PsA y con AR activa se encuentra una mayor cantidad de DNA hipometilado y no metilado a nivel sistémico.⁽¹⁹⁾

En el año 1995 fue publicado un estudio que mostró que el MTX disminuía la hipometilación del DNA y que a la vez disminuía la actividad de la enfermedad, sin conocer el mecanismo a través del cual lo lograba ni cómo esto influía en los procesos inflamatorios articulares.⁽¹⁹⁾

Años después se supo que el DNA no metilado activa al TLR9; y que este receptor, al igual que el resto de los receptores tipo *toll*, al ser activados inician una cascada de señales que terminan por aumentar la producción de citoquinas proinflamatorias y factores quimiotácticos, como la IL-8.

Por otra parte, se ha demostrado que tanto el número como la actividad de los TLR9 son aumentados por TNF α , citoquina que se encuentra en mayor cuantía en la psoriasis, exacerbando la actividad de la enfermedad y el infiltrado celular en las zonas afectadas.

Sin embargo, estos estudios sólo han sido realizados en piel de pacientes con esta patología (no en articulaciones).

Si analizamos en conjunto, estos hallazgos con los resultados del MTX podríamos ver que es clara la asociación entre el DNA no metilado y la actividad inflamatoria y que en ella probablemente estén involucrados los receptores tipo *toll*.⁽²⁰⁾

ARTRITIS ASOCIADA A ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Tradicionalmente se han descrito síntomas articulares, axiales o periféricos asociados a enfermedades intestinales inflamatorias crónicas, específicamente en pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Es así como se observa artritis periférica en aproximadamente el 20% de los pacientes con enfermedad de Crohn, principalmente cuando predomina el compromiso a nivel de colon y en el 12% de los casos de colitis ulcerosa.

En algunas series se habla de predominio del sexo masculino; sin embargo, en otras no muestran predominio de ningún género.

La sintomatología articular se presenta después del compromiso intestinal o simultáneo con éste, pero que muy rara vez lo precede.

La edad más frecuente de aparición es entre los 25 a 45 años.

Se caracteriza por una oligoartritis de grandes articulaciones de los miembros inferiores, principalmente rodillas y tobillos, aunque se ha descrito en algunas series predominio del componente poliarticular o incluso migratorio.

Su curso es hacia la mejoría: en menos de un mes para el 50% de los pacientes, un 25% mejora al segundo mes, otro 20% antes de un año y sólo un 5% presenta una artritis crónica. Pueden asociarse otros síntomas extraarticulares como iritis, aftas, pioderma gangrenoso, eritema nodoso.

El compromiso espondilítico se encuentra asociado a iritis y a entesopatía y, en contraste con la artropatía periférica, no se correlaciona con actividad de la enfermedad intestinal; puede precederla por varios años y existe asociación con el HLA-B27, en rango del 50% al 75%.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

La espondilitis anquilosante (SA) es el prototipo de las SpA; se asocia al HLA B27 la intensidad de dicha asociación que varía según el grupo étnico estudiado. Se caracteriza por la tendencia a originar anquilosis y sacroileítis, la cual constituye el hallazgo característico y diagnóstico de la entidad.

Su epidemiología varía ampliamente, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados y el grupo racial estudiado, oscilando entre un 0,02 y un 0,22% en caucásicos, siendo menor en negros y mayor en grupos indígenas de Norteamérica.

Antiguamente diversos estudios habían mostrado que la SA era casi exclusiva de los hombres; sin embargo, recientes estudios sugieren que dicha diferencia por sexos se reduce a una relación hombre - mujer de 3:1.

El diagnóstico se hace con criterios de Nueva York para la SA:

A. Diagnóstico

1. Criterios clínicos

- a) Dolor bajo de espalda y rigidez durante más de tres

meses, el cual mejora con el ejercicio, pero que no es aliviado con el reposo

- b) Limitación de movimientos de la columna lumbar en ambos planos, sagital y frontal
- c) Limitación de la expansión torácica respecto de valores normales corregidos para edad y sexo

2. Criterio radiológico

Sacroileítis > de grado 2 o sacroileítis unilateral grado 3-4

B. Clasificación

1. Espondilitis anquilosante definida si el criterio radiológico se asocia con al menos un criterio clínico
2. Espondilitis anquilosante probable si:
 - a) Están presentes los tres criterios clínicos
 - b) El criterio radiológico está presente sin ningún signo o síntoma que satisfaga los criterios clínicos. (Deben considerarse otras causas de sacroileítis.).

En cuanto a la inmunopatogenia, la mayoría de los estudios presentados al inicio fueron realizados en SA.

ESPONDILOARTROPATÍAS INDIFERENCIADAS

Corresponden a aquellas artritis de etiología desconocida con manifestaciones axiales y periféricas que comparten características y factores genéticos predisponentes, pero que no se pueden incluir en ninguna de las SpA.

Inicialmente se utilizó para describir pacientes con sacroileítis unilateral sintomática aislada o con enfermedad ocular inflamatoria o con artritis periférica y también aquellos pacientes con dactilitis sola o con tendinitis aquilea, enfermedad ocular inflamatoria o característica mucocutánea.

En este momento se piensa que corresponden a formas iniciales de entidades nosológicas específicas, ya que generalmente progresan clínica y radiográficamente.

No hay diferencias de género.

CONCLUSIÓN

Las Artropatías Seronegativas (SpA) son un grupo de enfermedades inflamatorias que por el destacado compromiso de columna se les denomina espondiloartropatías y son seronegativas por tener Factor Reumatoideo (FR) negativo.

Estas patologías comparten características clínicas y además tienen una fuerte asociación con HLA B27.

La patogenia de este grupo de patologías aún es una interrogante; sin embargo, está claro que, como en toda patología autoinmune, su origen es multifactorial.

Participando la genética, demostrado en este caso por la fuerte asociación con el HLA B27 y con el aumento de susceptibilidad familiar y el ambiente, comprobado por la falta de expresión de la enfermedad en ausencia de flora normal, además, por el desarrollo de artritis después de algunas infecciones o el desarrollo de una secundaria a un traumatismo.

Es necesario saber distinguir entre las diferentes patologías que conforman este grupo, ya que muchas veces el tratamiento y el pronóstico son diferentes; es así como las lesiones cutáneas y ungueales son sugerentes de psoriasis y ayudan a hacer el diagnóstico de artropatía de esa causa; la pérdida de peso, dolor abdominal y hematoquezia con artritis orientan a pensar en artropatía asociada a enfermedad inflamatoria intestinal; el diagnóstico de artritis reactiva se fundamenta en los antecedentes de una infección distante, dentro del mes que precede al comienzo de los síntomas articulares, siendo común que se relacionen con infecciones bacterianas intestinales y genitourinarias.⁽²⁵⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Butt C, Lim S, Greenwood C, Rahman P. VEGF, FGF1, FGF2 and EGF gene polymorphisms and psoriatic arthritis: BMC Musculoskeletal Disorders 2007; 8:1-7.
2. De Rycke L, Vandooren B, Kruithof E, De Keyser F, Veys E, Baeten D. Tumor Necrosis Factor Blockade Treatment Down-Modulates the Increased Systemic and Local Expression of Toll-like Receptor 2 and Toll-like Receptor 4 in Spondylarthropathy. Arthritis Rheum 2005; 52(7):2146-2158.
3. McGonagle D, Conaghan P, Emery P. Psoriatic Arthritis: A Unified Concept Twenty Years On. Arthritis Rheum 1999; 42(6):1080-1086.
4. Meuwissen S, Bart J, Crusius A, Salvador A, Dekker-Saeyns A, Dijkman A. Spondyloarthropathy and Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases. Inflamm Bowel Dis 1997; 3:25-37.
5. Keyser F. Spondyloarthropathies. Curr Opin Rheum 2006; 18:329-331.
6. Reveille J. The genetic basis of ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheum 2006; 18:332-341.
7. Yu D, Kuipers J. Role of bacteria and HLA-B27 in the pathogenesis of reactive arthritis. Rheum Dis Clin North Am 2003 (Feb); 29(1):21-36.
8. Smith J, Marker-Hermann E, Colbert A. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: Current concepts. Best Pract & Res Clin Rheumatol 2006; 20(3):571-591.
9. López de Castro J. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies. Immunol Lett 2007 (Jan 15); 108(1):27-33.
10. Healy P, Helliwell P. Classification of the spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol 2005 (Jul); 17(4):395-9.
11. Kim T, Uhm W, Inman R. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. Curr Opin Rheumatol 2005 (Jul); 17(4):400-5.
12. Abbas A, Lichtman A. Inmunología celular y molecular; Tolerancia Inmunológica 2004; 5:65-80.
13. Bowness P, Zaccari N, Bird L, Jones E. HLA-B27 and disease pathogenesis: new structural and functional insights. Expert Rev Mol Med 1999; 26:1-10.
14. Cañete-Crespillo JD. Sinovitis psoriásica: implicaciones patogénicas y terapéuticas. Reumatol Clin 2005; 1(2):218-22.
15. Baeten D, Møller H, Delanghe J, Veys E, Moestrup S, De Keyser F. Association of CD163+ Macrophages and Local Production of Soluble CD163 With Decreased Lymphocyte Activation in Spondylarthropathy Synovitis. Arthritis Rheum 2004; 50(5):1611-1623.

16. Jongbloed S, Lebre M, Fraser A, J Alastair Gracie, Roger D Sturrock, Paul P Tak and Iain B McInnes. Enumeration and phenotypical analysis of distinct dendritic cell subsets in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:(1):R15.
 17. Al-Khonizy W, Reveille J. The immunogenetics of the seronegative spondyloarthropathies. *Baillie's Clin Rheumatol* 1998; 12(4):567-588.
 18. Veale D, Ritchlin C, FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(Suppl): 26-9.
 19. Kim Y, Logan J, Mason J, Roubenoff. **DNA hypomethylation in inflammatory arthritis: Reversal with methotrexate.** *J Lab Clin Med* 1996; 128:165-72.
 20. Miller L, Sørensen O, Liu P, Jalian H, Eshtiaghpour D, Behmanesh B, Chung W, Starner T, Kim J, Sieling P, Ganz T, Modlin R. TGF- α Regulates TLR Expression and Function on Epidermal Keratinocytes. *Immunol* 2005; 174:6137-6143.
 21. Turkiewicz A, Moreland L. Psoriatic Arthritis Current Concepts on Pathogenesis-Oriented Therapeutic Options. *Arthritis Rheum* 2007; 56(4):1051-1066.
 22. Boyle L, Hill, J-Gaston J Breaking the rules: the unconventional recognition of HLA-B27 by CD4+ T lymphocytes as an insight into the pathogenesis of the spondyloarthropathies. *Rheumatology* 2003; 42:404-412.
 23. Chan A, Kollnberger S, Wedderburn L, Bowness P. Expansion and Enhanced Survival of Natural Killer Cells Expressing the Killer Immunoglobulin-Like Receptor KIR3DL2 in Spondylrthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52(11): 3586-3595.
 24. McMichael A, Bowness P. HLA-B27: natural function and pathogenic role in spondyloarthritis. *Arthritis Res* 2002; 4 (suppl 3):S153-S158.
 25. Miranda M, Caris L, Toso M, Aris H. Artropatías seronegativas infantiles. *Rev Chil Pediatr* 1995; 66 (3): 161-166.
-