

Hospital Clínicoquirúrgico Intermunicipal "Mártires del 9 de Abril"

PATOGENIA DE LAS ESPONDILOARTROPATÍAS SERONEGATIVAS

Dr. Modesto González Cortiñas

RESUMEN

Se estudió la función que desempeña el antígeno leucocitario humano (HLA-B27) en la patogénesis de las espondiloartropatías seronegativas. Se describió detalladamente la zona de unión de péptidos de la molécula conocida como «bolsón 45». Como hipótesis actuales en el surgimiento de la enfermedad se discutieron la mímica molecular entre bacterias artritogénicas y HLA-B27, la positividad del HLA-B27 y la persistencia de las infecciones enterobacteriales, HLA-B27 factores modificantes y el modelo del péptido artritogénico. Se explicó la función de la célula T CD8⁺ en el desencadenamiento de la enfermedad y su control por los linfocitos T CD4⁺.

Descriptores DeCS: ESPONDILITIS ANQUILOSANTE/etiología; ESPONDILITIS ANQUILOSANTE/inmunología; ANTIGENO HLA-B27/genética; ANTIGENO HLA-B27/inmunología; LINFOCITOS T CD4-POSITIVOS; LINFOCITOS-T POSITIVO-CD8; GENES CLASE I DEL COMPLEJO DE HISTOCOMPATIBILIDAD.

PATOGENIA DE LAS ESPONDILOARTROPATÍAS SERONEGATIVAS

Las espondiloartropatías seronegativas (EAS) constituyen un grupo de artritis inflamatorias con negatividad para el factor reumatoideo y para los anticuerpos antinucleares, cuyo denominador común son la afectación de las articulaciones periféricas y axiales, enteritis, diversas manifestaciones extraarticulares y positividad para el antígeno leucocitario humano (HLA-B27),¹⁻³ incluyen la espondilitis anquilosante (EA), el síndrome de Reiter/artritis reactiva, espondilitis asociada con psoriasis, artropatías enteropáticas, espondiloartropatías juveniles, síndrome SAPHO, uveítis anterior aguda, así como una variedad menor no bien definida denominada espondiloartropatía indiferenciada, y las EAS de inicio tardío. La patogenia de las enfermedades mencionadas no está claramente entendida, sin embargo, el HLA-B27 parece desempeñar una función central en cada una.^{1,4-13}

Algunas enfermedades ocurren más frecuentemente en ciertos individuos con genes HLA específicos; esto fue demostrado en 1967 con la enfermedad de Hodgking, lo cual provocó una extensiva búsqueda de enfermedades HLA asociadas y cuya lista incluye a más de 500.¹⁴ Algunas asociaciones son débiles, pero otras, como la espondilitis anquilosante, son tan fuertes que no existen dudas de que los genes HLA realizan una función importante en la patogénesis de la enfermedad.^{3,15-17}

ASOCIACIÓN DE LAS EAS CON EL HLA-B27

Se ha encontrado asociación entre muchos, pero no todos los subtipos de HLA-B27 y las EAS. No parece existir asociación entre HLA-B27-03 y espondilitis anquilosante en los negros africanos de Gambia. B27-03 es una molécula muy inusual del *locus* HLA-B que contiene histidina en la posición 59 que contrasta con tirosina, otro aminoácido que está presente en todas

las moléculas del HLA clase I. Recientemente, evidencias directas de que la molécula B27 por sí misma puede predisponer a las espondiloartropatías, ha sido probado en estudios con ratas transgénicas que expresan el HLA-B27-05.^{2,12,18-22}

ESTRUCTURA DEL HLA B27

La estructura tridimensional de 2 moléculas de la clase I (HLA-A2 y HLA-AW68) han sido determinadas por cristalografía mediante rayos X. La estructura del B27-05 ha sido determinada y es generalmente similar a las 2 anteriores, el dominio extracelular de estas moléculas consiste en una estructura muy parecida a la inmunoglobulina, codificada por el dominio alfa 3 de la molécula y un receptor similar a un péptido unido al anterior, codifi-

cado por los dominios polimórficos alfa 1 y alfa 2. El dominio alfa 3 presenta similitud en cada una de las moléculas de la clase I y se asocia con la microglobulina beta 2. El único cambio de cada HLA-A, HLA-B y HLA-C, en general, es determinado por los aminoácidos del dominio alfa 1 y alfa 2 de la molécula, lo que pudiera alterar la capacidad de unir péptidos.²⁰ Los dominios alfa 1 y alfa 2 forman una estructura en alfa hélice (2 paredes), con una estructura antiparalela beta, la cual forma el piso; ambas constituyen la zona de unión de péptidos. Muchos de los residuos aminoacídicos polimórficos en la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I están proyectados en alguna de las 2 estructuras alfa hélice o en la beta hélice. Para el HLA-B27 el bolsón proyectado por debajo de la estructura alfa hélice, al nivel del residuo 45, es el llamado «bolsón 45» y desarrolla una función crítica en la unión de péptidos (fig 1).^{12,20,21,23}

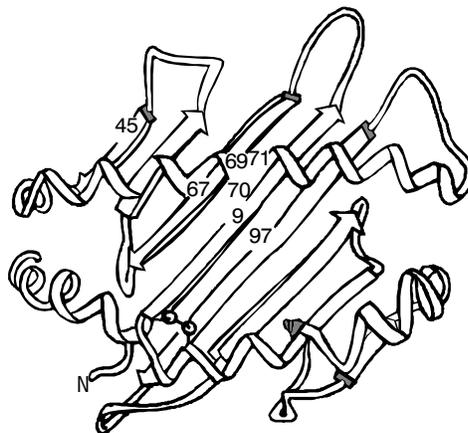


Fig. 1. Estructura cristalográfica tridimensional de la molécula HLA-B27 análoga a la estructura de la molécula HLA-A2.

La molécula de la clase I del CMH une péptidos antigénicos derivados de la síntesis proteica intracelular. Estos péptidos, son generados por una proteolisis parcial de proteínas sintetizadas y, de manera endógena, se unen a la zona intracelular de la molécula clase I en el retículo endoplásmico y son transportados como un complejo a la superficie celular por las proteínas transportadoras de antígeno (TAP).²⁴ Los aminoácidos de las regiones polimórficas del dominio alfa 1 y alfa 2 de las moléculas de la clase I, son los responsables primariamente de la capacidad de las diferentes moléculas clase I de unir varios péptidos. Evidencias recientes indican que los péptidos consisten en 9 aminoácidos que están unidos a la molécula de clase I. Después de encontrarse en la superficie celular, el péptido endógenamente sintetizado anexado a la zona de unión de péptidos de la molécula clase I, es presentado a los linfocitos T CD8⁺, los cuales expresan un receptor antigénico (TCR) capaz de reconocer la combinación de las moléculas clase I más el péptido antigénico.^{12,20}

Al comparar los subtipos de HLA-B27 con otros de la clase I, encontramos que 2 residuos aminoacídicos son únicos para todos los subtipos de B27, éstos son la lisina en la posición 70 y asparagina en la 97, los cuales están localizados cerca uno del otro en la estructura tridimensional. Ambos aminoácidos están dentro de la zona de unión a péptidos. El consenso de la secuencia del HLA-B27 agrupa 7 aminoácidos dentro de la zona de unión a péptidos incluyendo los 2 residuos antes mencionados, así como histidina 9, ácido glutámico 45, cisteína 67, alanina 69 y 71. Independientemente de esta molécula B27, ninguna otra posee en la secuencia aminoacídica más de 2 de estos residuos, por lo que constituye el elemento de susceptibilidad de la enfermedad y permite al B27 unir péptidos capaces de desencadenar o propagar la enfermedad (péptido artritogénico). El residuo cisteína

67 puede tener importancia particular porque su grupo sulfidrilo reactivo está orientado, lo cual permite la unión de péptidos de forma covalente.^{12,20,21}

PARTICIPACIÓN DE OTROS GENES

Los estudios en pacientes con EAS y HLA-B27 negativos han mostrado asociación con HLA-B27, BW22, B40, B42, B16 y se denomina antígeno público; otros autores han encontrado asociación BW32 y BW62 y un estudio mexicano añade el B49. No obstante, se requieren el análisis secuencial de estos antígenos y su comparación con las secuencias HLA-B27 para confirmar tal hipótesis.^{22,24} Aún no se comprende por qué algunas personas sólo sufren artropatía autolimitante que dura 2-3 semanas y otras desarrollan una artritis crónica con uveítis capaz de destruir las articulaciones periféricas, así como artritis de la columna vertebral con uveítis, afección cardíaca y pulmonar y otros estigmas de las espondiloartropatías. Sólo cabe suponer que uno o varios genes adicionales y quizás una infección u otro desencadenante ambiental influyen sobre la cascada inflamatorioinmunológica, bien sea con una excelente respuesta y una curación o permitiendo una cronicidad y persistencia de la enfermedad.²

HIPÓTESIS DISCUTIDAS ACTUALMENTE Y MODELOS SOBRE LA FUNCIÓN DEL HLA-B27 EN EL SURGIMIENTO DE LA ENFERMEDAD

- *Hipótesis I:* Mímica molecular entre bacterias artritogénicas y HLA-B27.

El concepto de "mímica" postula en este caso la existencia de epitopes con estructura aminoacídica que presentan cierta homología con secuencias aminoacídicas de la molécula HLA-B27. Una inmunorreacción contra el antígeno extraño llevaría consecutivamente a una reacción dirigida contra la molécula B27, es decir, a una reacción autoinmune (fig 2A).^{2,12,20,21,25,26}

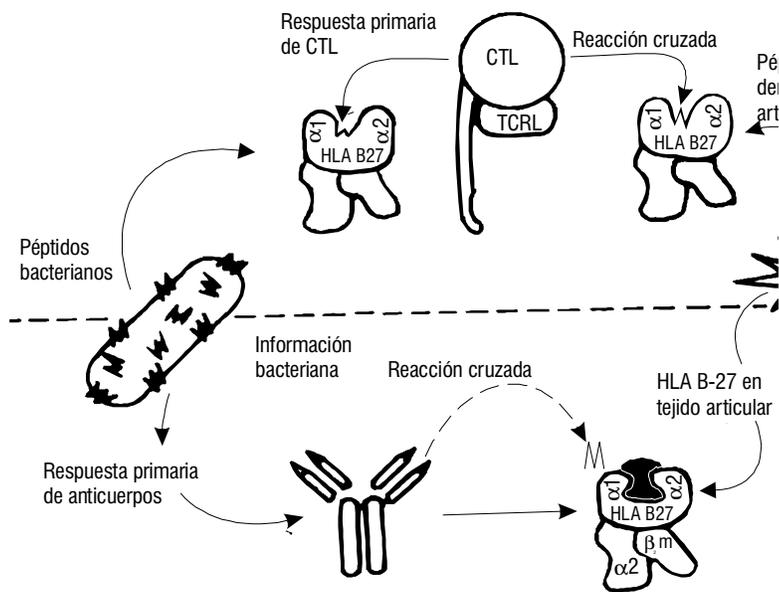


Fig. 2A. Modelo de la mímica molecular en las espondiloartropatías seronegativas. B. Modelo del péptido artritogénico en las espondiloartropatías seronegativas.

Ensayos de laboratorio que demuestran la veracidad de esta teoría incluyen anticuerpos monoclonales contra el HLA-B27 (B27-M1 y B27-M2) que reaccionan con glicoproteínas de envolturas de bacterias procedentes de *Shigella flexneri*, *Klebsiella pneumoniae* y *Yersinia enterocolitica*.^{20,27-29}

La secuencia de aminoácidos de epítopes que reaccionan en forma cruzada pudieron definirse entre tanto para diferentes bacterias asociadas a la artritis. *Stieglitz y otros*²⁷ informaron sobre una homología de 5 aminoácidos entre HLA-B27 y un péptido que se codifica por un plásmido -2mD denominado PHs-2 de shigellas artritogénicas. *Schwimbeck y otros*²⁸ encontraron una homología de 6 aminoácidos entre la reductasa nitrogenasa de *Klebsiella pneumoniae* y HLA-B27.

Estos resultados implican que la región polimórfica alfa 1 del HLA-B27 es antigénicamente blanco para una reacción cruzada con proteínas de envoltura

bacteriana, al menos al nivel de anticuerpos.¹²

A pesar de la reacción cruzada con seguridad comprobada entre los antígenos bacterianos y B27, al nivel molecular se cuestiona una significancia patológica real contra epítopes comunes.²⁰

Hipótesis II: La positividad HLA-B27 y la persistencia de las infecciones enterobacteriales.

Los modelos animales de la artritis yersinia prueban que los factores de virulencia de la bacteria y la influencia inmunogenética del hospedero afectan la persistencia e invasividad del germen patógeno en el límite mucoso del intestino.³⁰ La infección primaria gastrointestinal por yersinias en pacientes con artritis reactivas se desarrolla frecuentemente en forma clínica inaparente o en esencia más ligera.^{1,21,26} Por ello, se supuso que mediante un trastorno determinado genéticamente de la primera línea de defensa se reduce una eliminación efectiva y rápida de los

microorganismos y con ello, se posibilita una persistencia de antígeno en la mucosa intestinal y en el sistema linfático asociado al intestino.²⁰

Los pacientes con EA presentan en la fase activa de la enfermedad elevados niveles de IgA en el suero. En investigaciones prospectivas, en pacientes con EA la aparición de *Klebsiella pneumoniae* en los cultivos de heces estuvo asociada con el comienzo de un nuevo brote de la enfermedad.^{19,31-33} Los estudios ileocolonoscópicos de *Mielants* y *otros*,^{34,35} arrojaron que los pacientes HLA-B27⁺ con EA y otras EAS muestran variaciones del íleo terminal frecuentemente inflamatorias histopatológicamente semejantes a la enfermedad de Crohn. Se piensa que los cambios crónicos inflamatorios del intestino elevan la permeabilidad de la mucosa para los antígenos enterobacteriales u otros hasta ahora desconocidos y favorecen de este modo una diseminación de antígenos.

· *Hipótesis III: HLA-B27 factores modificantes.*

El grupo que gira alrededor de *Geczy* plantea la hipótesis de que las klebsiellas segregan un «factor modificador» que está ligado a la molécula HLA-B27 y que estructuralmente es tan variado que se reconoce como antígeno-objetivo de las reacciones autorreactivas.²⁰

Geczy supuso que las células humanas pueden adquirir genes bacterianos o plásmidos (por ejemplo de klebsiella) durante una infección: este plásmido que codifica para "el factor modificador" lleva también a una expresión constitutiva de una molécula HLA-B27 variada en pacientes con EA, de manera que también después de sobrepasar la infección inicial se mantendría un proceso autoinmunitario. Un factor de este tipo podría variar, por ejemplo la molécula B27, de forma que adquiriría la capacidad de formación de puentes

intermoleculares de disulfide con otras estructuras de superficie.

Los hallazgos de *Geczy* y *otros* son discutibles y no han podido ser reproducidos por otros grupos de trabajo.

· *Hipótesis IV*

El modelo del péptido artritogénico propone que una infección, por ejemplo bacteriana, produce un péptido que es presentado en el contexto del HLA-B27 a los linfocitos T citotóxicos (CTL), lo que da como resultado una respuesta primaria de los mismos. Estos CTL responden en tal caso a través de una reacción cruzada con un péptido estructuralmente similar derivado del tejido sinovial o espinal, el cual es también presentado en el contexto del HLA-B27 (fig 2B).^{2,12,20-22}

LA FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS T

La asociación del HLA-B27 con las EAS implica participación de las células T CD8⁺ en la patogénesis de esta afección, debido a que la única función que se conoce de la porción polimórfica de las moléculas de clase I es la selección de un repertorio de células T CD8⁺ en el timo y la presentación de antígenos a las células T CD8⁺ en la periferia.^{12,20}

Evidencias directas de que las células T CD8⁺ están involucradas en el origen de esta enfermedad han sido determinadas mediante la observación de pacientes enfermos de SIDA, en quienes la artritis reactiva es muy agresiva; esto sugiere que las células T CD4⁺ pueden funcionar como supresoras en el desarrollo de artritis.^{1,2,21,36-39}

Las EAS parecen ser desencadenadas por la respuesta de las células T CD8⁺ contra péptidos antigénicos derivados de bacterias unidas al HLA-B27.¹² Mediante una respuesta antibacteriana de células T CD8⁺

se liberan localmente citoquinas, las cuales por una parte pueden llevar a una expresión aumentada de las moléculas clase II, a una síntesis acrecentada de las proteínas de choque térmico potencialmente autoantigénicas, o a una lisis proteica intracelular variada.²⁰ En este modelo, la función de la célula T CD4⁺ en la regulación de esta respuesta inmunológica es el reconocimiento de estos péptidos antigénicos bacterianos presentados en el contexto de moléculas de clase II. Como resultado de esta respuesta, la célula T CD4⁺ puede producir altos niveles de interferón gamma y otras citocinas, las cuales actúan sobre los macrófagos y

provocan limitación del crecimiento intracelular de microorganismos desencadenantes y la producción de péptidos que pueden asociarse con HLA-B27 e iniciar la respuesta de las células T CD8⁺ (fig 3).¹²

Grupos de trabajo actuales buscan cuáles péptidos en particular se reconocen por los CTL autorreactivos en asociación con la molécula HLA-B27, es decir, los epítopes críticos de los péptidos artritogénicos. Del resultado de esta investigación dependerá entonces el desarrollo de péptidos sintéticos altamente afines, con los cuales se intentará en el futuro -primeramente *in vitro* bloquear las inmunorreacciones citotóxicas específicas contra células autólogas.²⁰

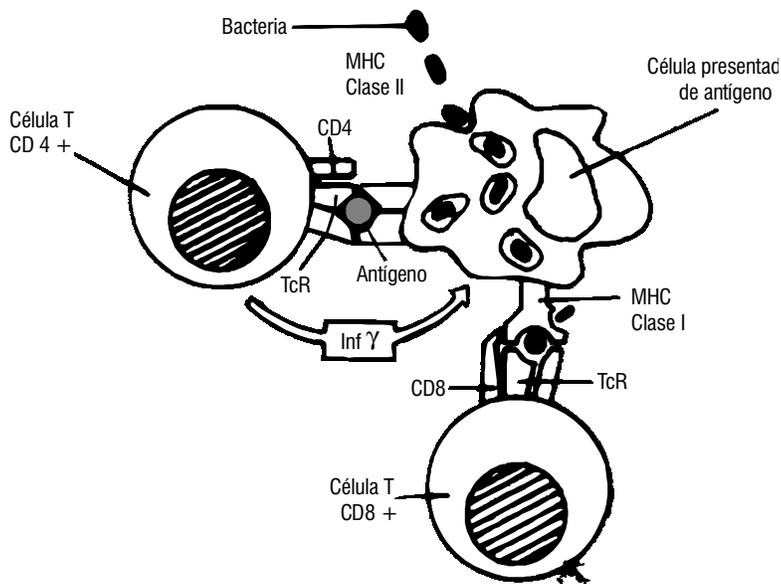


Fig. 3. Modelo de interacción celular en el reconocimiento de péptidos bacterianos por células T CD8⁺.

SUMMARY

The function of HLA-B27 in the pathogenesis of seronegative spondyloarthropathies was studied. The zone of union of the peptides of the molecule known as «big pocket 45» was described in detail. The molecular mimicry between arthritogenic bacteria and HLA-B27, the positivity of HLA-B27 and the persistence of enterobacterial infections, the HLA-B27 modifying factors, and the model of arthritogenic peptide were discussed as present

hypotheses connected with the appearance of the disease. The function of the CD8-positive T-cell in the outbreak of the disease, as well as its control by the CD4-positive T-lymphocytes was explained.

Subject headings: SPONDYLITIS, ANKYLOSING/etiology; SPONDYLITIS, ANKYLOSING/immunology; HLA-B27 ANTIGEN/genetics; HLA-B27 ANTIGEN/immunology; CD4-POSITIVE T-LYMPHOCYTES; CD8-POSITIVE T-LYMPHOCYTES; GENES, MHC CLASS I.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Osial TA, Cash JM, Eisenbeis CH. Síndrome que cursan con artritis. *Clin Atención Primaria* 1993;(4):991-1023.
2. Calin A. Las espondiloartropatías seronegativas: interacción entre la genética y el entorno (entrevista). *Documento Ciba-Geigy* 1990;(4):5-7.
3. Amor B, Dougados M, Llistrat V, Menkes CJ, Roux H, BenHamou C, et al. Are classification criteria for spondyloarthropathy useful as diagnosis criteria?. *Rev Rhum* 1995;62(1):10-5.
4. Povedano J, García López A, Iglesia JL de la. Artritis reactivas: estado actual del conocimiento. *Rev Esp Reumatol* 1995;22:205-11.
5. Sellas A, Marsal S, Lience E. Artritis psoriásica. *Rev Esp Reumatol* 1995;22:192-8.
6. Rodríguez Pérez M, Ponce Vargas A. Peculiaridades de las artritis relacionadas con las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas. *Rev Esp Reumatol* 1995;22:199-204.
7. Fischel JD, Lipton J. Acute anterior uveitis in juvenile Reiter's syndrome. *Clin Rheumatol* 1996;15(1):1-3.
8. Acasuso-Díaz M. Afectación ocular en las espondiloartropatías. *Rev Esp Reumatol* 1995;22:217-20.
9. Linssen A, Meenken Ch. Outcomes of HLA-B27-positive and HLA-B27-negative acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1995;120(3):351-61.
10. Olivé A. El síndrome SAPHO y otras espondiloartropatías mal definidas. *Rev Esp Reumatol* 1995;22:212-6.
11. Rozadilla Sacanell A, Nolla Solé JM, Juanola Roura X, Mateo Saria L. Espondiloartropatías. En: *Atlas de reumatología del adulto*. Laboratorios Almirall, 1993:46-75.
12. Lipsky PE. Spondyloarthropathies: etiology and pathogenesis. En: Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*. St. Louis: Mosby, 1994:26.1-26.6.
13. Cabral DA, Malleson PN, Petty RE. Espondiloartropatía en niños. *Clin Pediatr Norteam* 1995;5:983-1002.
14. Thorsby E. HLA-associated diseases. *Immunologist* 1995;3(2):39-44.
15. Wegener S. HLA und krankheitsassoziationen. *Insufionsther Transfusionsmed* 1994;21:213-9.
16. Eastmond CJ. Genetics and HLA antigens. *Bailliere's. Clin Rheumatol* 1994;8(2):263-76.
17. Hawkins BR. The HLA system and transplantation matching in the 1990s. *J Hong Kong Med Assoc* 1993;45(2):77-86.
18. De Vries RRP. HLA and disease: past, present and future. *Neth J Med* 1994;45:302-8.
19. Schur PH. Arthritis and autoimmunity. *Am Coll Rheumatol* 1994;12:1818-25.
20. Hermann E, Meyer Zum Büschenfelde K-H. Immunogenetische Grundlagen der seronegativen Spondylarthritiden - Modelle zur pathogenetischen Rolle des HLA-B27-Moleküls. *Aktuel Rheumatol* 1994;19:77-83.
21. Altman EM, Centeno LV, Mahal M, Bielory L. AIDS associated Reiter's syndrome (clinical conference). *Ann Allergy* 1994;72(4):307-16.
22. Bas S, Vischer TL. Chlamydial infections in rheumatology. *Rev Rhum* 1994;61(9):505-9.
23. Ercilla MG. Sistema HLA y enfermedades. *Medicine. (Reumato-logía II)*, 1984;21:875-9.
24. Vargas-Alarcón G, García A, Bahena S, Melin Aldana H, Andrade F, Ibañez de Kasep G, et al. HLA-B alleles and haplotypes in Mexican patients with seronegative spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 1994;53:755-8.
25. Martínez Cairo S, Dávila Velázquez J. Síndrome de Reiter. *Rev Med (IMSS)* 1990;28(3-4):151-8.
26. Is Reiter's syndrome caused by chlamydia? *Lancet* 1985;1:317-8.
27. Stieglitz H, Fosmire S, Lipsky P. Identification of a 2-MD plasmid from shigella flexneri associated with reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;32:937-46.
28. Schwimmbeck P, Yu DTY, Oldstone MBA. Autoantibodies to HLA-B27 in the sera of HLA-B27 patients with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome: molecular mimicry with *Klebsiella pneumoniae* as a potential mechanism of autoimmune disease. *J Exp Med* 1987;166:173-81.
29. Van Bohemen CG, Grumet FC, Van Zanen HC. Identification of HLA-B27 M1 and M2 crossreactive

- antigens in Klebsiella, Shigella and Yersinia. Immunology 1984;52:607-9.
30. Hill JL, Yu DTY. Development of an experimental animal model for reactive arthritis induced by Yersinia enterocolitica infection. Infect Immun 1987;55:721-6.
 31. Caballo R, Manresa JM, Nolla JM, Sirvent JJ. Síndrome de Reiter y glomerulonefritis IgA. Med Clin (Barc) 1993;101(4):154.
 32. Inglis FG, Henderson I, Sanders S, Kerr M. Reiter's disease, Keratoderma blennorrhagica and rapidly progressive (crescentic) IgA glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 1994;9:824-6.
 33. Yu DTY, Choo SY, Schaack T. Molecular mimicry in HLA-B-27 related arthritis. Ann Intern Med 1989;111:581-91.
 34. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, Vos M de Botelberghe L. HLA-B27 related arthritis and bowel inflammation. Part 2: Ileocolonoscopy and bowel histology in patients with HLA-B27 related arthritis. J Rheumatol 1985;12:294-8.
 35. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Goethals K, Cuvelier C, Vos M de Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histologic. A prospective study. J Rheumatol 1991;18:1542-51.
 36. Kanterewicz E, Keat AC. Artritis, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y SIDA. ¿Un nuevo problema? Rev Esp Reumatol 1989;16:122-4.
 37. Forster SM, Seifert MH, Keat AC, Rowe IF, Thomas BJ, Taylor-Robinson D, et al. Inflammatory joint disease and human immunodeficiency virus infection. Br Med J 1988;296:1625-7.
 38. Soriano V, González-Lahoz J, León-Monzón M. Retrovirus y enfermedades autoinmunes. Med Clin (Barc) 1993;100(5):181-6.
 39. Rowe IF, Forster SM, Seifert MH, Youle MS, Hawkins DA, Lawrence AG, et al. Rheumatological lesions in individuals with Human Immunodeficiency Virus Infection. Q J Med 1989;73(272):1167-84.

Recibido: 2 de junio de 1997. Aprobado: 22 de agosto de 1997.

Dr. *Modesto González Cortiñas*. Hospital Clínicoquirúrgico «Mártires del 9 de Abril», Carretera C/N Km 1, Sagua la Grande, Villa Clara, Cuba. CP. 52310.