

ARTRITIS REUMATOIDE: ETIOLOGIA I PATOGÈNESI

ÀNGELS FRANCH, MARGARIDA CASTELL I CARMÉ PELEGRÍ

Unitat de Fisiologia. Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona

RESUM

L'artritis reumatoide és una malaltia crònica caracteritzada per la inflamació de la membrana sinovial i que pot donar lloc a deformacions i incapacitació final de les articulacions afectades. La causa d'aquesta malaltia és encara desconeguda, si bé la producció d'autoanticossos i d'altres evidències impliquen fenòmens autoimmunitaris en la seva patogènesi. L'artritis reumatoide es produeix en individus genèticament susceptibles quan algun factor exogen o endogen provoca una resposta immunitària i, per una sèrie de factors perpetuants endògens, esdevé crònica. Actualment es considera que alguns agents infecciosos i/o substàncies endògenes són possibles causes de l'artritis reumatoide. És possible que la presència de l'agent etiològic a nivell articular doni lloc a la inflamació sinovial crònica. Així, en els teixits afectats s'ha observat activació de limfòcits T, angiogènesi i migració de diferents tipus de leucòcits. Tots aquests esdeveniments comporten sinovitis i donen lloc a un teixit invasiu anomenat *pannus*, capaç d'envair el cartílag, els tendons i l'os subcondral i, consegüentment, de donar lloc a lesions irreversibles. En aquest treball es recullen les teories sobre els possibles agents etiològics de l'artritis reumatoide i es resumeixen les fases de la seva patogènesi.

MOTS CLAU: *artritis reumatoide, etiologia, patogènesi, sinovitis.*

SUMMARY

Rheumatoid arthritis is a chronic disease characterized by inflammation of the synovial membrane, which can produce deformations and final incapacity of the affected joints. The cause of this disease is still unknown, but autoantibody production and other evidence implicate autoimmune phenomena in its pathogenesis. Rheumatoid arthritis is produced in genetically susceptible individuals when some exogenous or endogenous factor provokes an immune response and it becomes chronic due to several perpetuating endogenous factors. Some infectious agents, and/or endogenous substances are now considered possible antigens leading to rheumatoid arthritis. It is possible that the presence of etiological agent in the joint produces chronic synovial

inflammation. Thus, activated T lymphocytes, angiogenesis and migration of additional leukocytes have been observed in affected tissues. All these events produce synovitis and give rise to an invasive tissue known as *pannus*, which is able to invade the cartilage, the tendons and the subchondral bone, and consequently produce irreversible injury, in this paper, evidence for the possible etiologic agents of rheumatoid arthritis is compiled and the steps of its pathogenesis are summarized.

KEY WORDS: *rheumatoid arthritis, etiology, pathogenesis, synovitis.*

L'artritis reumatoide és una malaltia crònica caracteritzada per reactivitat inflammatòria localitzada principalment en les petites articulacions, on es produeix infiltració cel·lular i inflamació de la membrana sinovial, a més de degeneració del cartílag i l'os, que origina deformació i incapacitació final de les articulacions. En fases avançades, també es manifesten alteracions sistèmiques (Arnett *et al.*, 1988).

S'ha definit l'artritis reumatoide com una malaltia immunitària, atès que existeix una susceptibilitat genètica associada a molècules del complex major d'histocompatibilitat (MHC) (Gregersen *et al.*, 1987), que la sinòvia artrítica mostra un teixit fortament infiltrat de limfòcits i de cèl·lules plasmàtiques (Harris, 1990), i que diverses teràpies que actuen sobre els limfòcits T han resultat ser efectives per al tractament de l'artritis reumatoide (Strober *et al.*, 1985). A més, una sèrie d'evidències, com són la reactivitat detectada contra components propis, la producció d'autoanticossos i l'efectivitat en la transferència d'artritis en models animals amb cèl·lules o sèrums immunes en absència d'antígens externs, demostren que la resposta és de tipus auto-immunitari (Harris, 1990).

La presència d'artritis reumatoide està influïda per factors ambientals, pel sexe i per la dotació genètica. S'ha demostrat una certa associació entre l'artritis reumatoide i algunes molècules de classe II del MHC, ja que la majoria

de malalts presenten les molècules HLA-DR4 i/o HLA-DR1 (McDermott i McDevitt, 1988).

POSSIBLES FACTORS ETIOLÒGICS

La naturalesa exacta dels esdeveniments etiològics iniciadors de l'artritis reumatoide es desconeixen. L'artritis reumatoide es produeix en individus susceptibles genèticament quan algun factor exogen o endogen «dispara» una resposta immunitària i, per una sèrie de factors perpetuants endògens, esdevé crònica (Kontinen i Honkanen, 1988). Com a possibles candidats dels antígens que condueixen a l'artritis reumatoide, actualment es consideren agents infecciosos i/o substàncies endògenes, com ara les proteïnes del teixit connectiu o les immunoglobulines alterades.

Agents infecciosos

Actualment es considera que el virus Epstein-Barr (EBV), els parvovirus i els microbacteris són possibles agents causals de l'artritis reumatoide.

— *Virus Epstein-Barr*: El 80 % dels pacients amb artritis reumatoide presenten anticossos circulants contra antígens específics de l'EBV, que augmenten de manera paral·lela els autoanticossos (Venables, 1988). S'ha establert

que l'EBV és un activador policlonal de limfòcits B i provoca la producció d'autoanticossos (Slaughter *et al.*, 1978). S'ha observat la presència de limfòcits B infectats per EBV en la sinòvia artrítica i la seva absència en teixits no afectats (Vaughan *et al.*, 1983). No obstant això, s'ha suggerit que la infecció per EBV és secundària a l'artritis reumatoide, ja que els anticossos dirigits contra aquest virus no són elevats a l'inici de l'artritis reumatoide (Silverman i Schumacher, 1981). Recentment, però, ha tornat a ressorgir la teoria que presenta el virus EBV com a agent causal mitjançant el concepte de mimetisme molecular entre una glicoproteïna viral i «les seqüències susceptibles» descrites en la cadena β d'algunes molècules de classe II HLA-DR4 i -DR1 (Roudier *et al.*, 1988).

— **Parvovirus:** El parvovirus B 19 és el que s'associa més freqüentment a l'artritis reumatoide (Cohen *et al.*, 1986; Naides i Field, 1988). El mecanisme implicat podria ser la integració del DNA víric i la consegüent expressió d'antigen, que generaria una resposta immunitària.

— **Microbacteris i heat shock protein:** Hi ha una relació entre malalties microbacterianes i l'artritis reumatoide. Malalts amb tuberculosi o lepra presenten autoanticossos, com per exemple factor reumatoide i anticossos anticol·lagen (Shoenfeld i Isenberg, 1988) també presents a l'artritis reumatoide, i s'ha demostrat que pacients amb tuberculosi tenen un defecte en la glicosilació de la IgG, que es característic en malalts amb artritis reumatoide (Parekh *et al.*, 1989).

Hi ha limfòcits T procedents de malalts amb artritis reumatoide capaços de respondre a antígens micobacterians. Aquesta resposta és més important per a limfòcits T procedents de la sinòvia que per a cèl·lules T sanguínies, i s'observa, principalment, en una fase inicial de la malaltia (Holoshit *et al.*, 1986). S'ha vist,

també, que limfòcits T que reaccionen contra antígens microbacterians poden reconèixer proteoglicans del cartílag (Holoshitz *et al.*, 1986).

La relació entre microbacteris i l'artritis reumatoide queda també palesa en l'artritis adjuvant, model experimental d'artritis reumatoide induït amb microbacteris (Pearson, 1956). L'estudi d'aquest model experimental ha implicat com a agent causal de l'artritis una *heat shock protein* de 65 kD (HSP65) microbacteriana (Van Eden *et al.*, 1988). Les HSP o proteïnes d'estrès són proteïnes sintetitzades per les cèl·lules en condicions d'estrès, i es poden presentar tant en bacteris com en l'home (Polla, 1988). Les HSP65 constitueixen la part immunodominant dels microbacteris (Aguas *et al.*, 1991) i presenten una homologia, pel que fa a aminoàcids, al voltant del 50 % amb les HSP65 dels mamífers (Jindal *et al.*, 1989). S'ha observat que limfòcits T procedents de fluid sinovial de malalts amb artritis reumatoide proliferen davant HSP65 de micobacteri (Gaston *et al.*, 1989 i 1990) i s'han pogut aïllar del compartiment sinovial limfòcits T específics a HSP65 (Holoshitz *et al.*, 1989). A més, s'ha vist que alguns malalts amb artritis reumatoide presenten nivells elevats d'anticossos anti-HSP65 (Tsoulfa *et al.*, 1989). D'altra banda, anticossos anti-HSP bacteriana es fixen a talls sinovials d'artritis reumatoide, però no a sinòvia d'individus sans (Karlsson-Parra *et al.*, 1990), fet que suggereix que els anticossos reconeixen àrees conservades de les HSP endògenes que són expressades per cèl·lules sinovials durant la inflamació (Van Eden, 1990).

Tenint en compte aquests resultats, es pot considerar, per una part, que l'expressió de les HSP a la sinòvia pot ser una conseqüència del procés inflamatori o, d'altra banda, que una resposta immunitària dirigida inicialment cap a un antigen exogen micobacterià, com les HSP, pot portar al desenvolupament d'una malaltia autoimmunitària, causada pel mimetisme molecular entre bacteri i proteïnes d'estrès de l'hoste. Aquesta última alternativa s'adiu amb el fet que la susceptibilitat genètica a l'artritis

reumatoide es relacionada amb una forta reactivitat antimicobacteriana (Shoenfeld i Isenberg, 1988; Van Eden *et al.*, 1991).

Segons Rook i Stanford (1992), l'artritis reumatoide és una infecció bacteriana suau, causada per un microorganisme relacionat amb els micobacteris, que migra cap a l'articulació on activaria els limfòcits T, els quals provoquen la inflamació articular. Al mateix temps, i a través de l'alliberament de l'IL-6, s'indueix la formació d'IgG deficientment glicosilada, que provoca la desregulació dels limfòcits B autoreactius, els quals, aleshores, poden produir autoanticossos i actuar com a presentadors d'antigen per a limfòcits T autoreactius.

La relació entre micobacteri i artritis reumatoide es reforça en estudiar les cèl·lules T γ/δ en malalts amb artritis reumatoide. Els limfòcits T γ/δ s'han associat a antígens micobacterians i HSP (Holoshitz *et al.*, 1989; Born *et al.*, 1990). S'ha vist que les cèl·lules de fluid sinovial de malalts amb artritis reumatoide que proliferen davant HSP65 són majoritàriament limfòcits T γ/δ (Holoshitz *et al.*, 1989) i s'ha observat que la població de cèl·lules γ/δ és elevada en sang perifèrica de malalts amb artritis reumatoide (Burastero *et al.*, 1988; Reme *et al.*, 1990). També s'ha demostrat que el creixement *in vitro* de cèl·lules sinovials pot ser inhibït per anticossos monoclonals anticadenes γ/δ , i s'ha suggerit que els limfòcits T γ/δ poden ser importants en la sinòvia reumatoide (Strober i Holoshitz, 1990).

Autoimmunitat

No hi ha cap dubte que l'autoimmunitat té un paper important en la progressió de l'artritis reumatoide, però no és tan clar que l'autoimmunitat en sigui la causa inicial. Les proteïnes endògenes implicades en aquestes hipòtesis són el col·lagen i la IgG.

— **Anticossos anticol·lagen:** El descobriment que el col·lagen tipus II, component del

cartílag articular, pot causar artritis en rates, ratolins i primats, i que la malaltia pot ser transmesa passivament per anticossos o limfòcits anticol·lagen (Trentham *et al.*, 1978; Stuart *et al.*, 1982) va permetre postular que l'autoimmunitat al col·lagen pot causar l'artritis reumatoide.

La presència d'anticossos anticol·lagen a l'artritis reumatoide és un fet establert (Rowley *et al.*, 1986; Terato *et al.*, 1990) i la majoria de malalts tenen limfòcits B que reconeixen el col·lagen tipus II nadiu i desnaturalitzat (Tarkowski *et al.*, 1989). En el cartílag de malalts amb artritis reumatoide s'han observat dipòsits d'anticossos anticol·lagen II, sobretot en els llocs on estava augmentada l'exposició de determinants del col·lagen a conseqüència del procés inflamatori (Klareskog *et al.*, 1986).

No és gens clar que l'autoimmunitat al col·lagen estigui relacionada amb la gènesi de l'artritis reumatoide, o bé que sigui una reacció consegüent a la destrucció articular que comporta l'alliberament de fragments de col·lagen tipus II en l'espai extracel·lular (Stuart i Kang, 1986). Ja que l'aparició d'anticossos anticol·lagen és posterior a l'inici clínic de l'artritis reumatoide (Möttönen *et al.*, 1988), sembla que la presència dels anticossos anticol·lagen no és un fet primari en la malaltia, si bé els anticossos poden participar en l'amplificació de la sinovitis i, potser, en la propagació de l'artritis a d'altres articulacions.

— Anticossos anti-IgG o factor reumatoide:

La consideració que una resposta autoimmunitària contra la IgG pugui causar l'artritis reumatoide es fonamenta en el fet que la majoria dels malalts artrítics presenten, en la sang, anticossos contra la seva pròpia IgG, anomenats *factor reumatoide*. El factor reumatoide es troba en un 70-90 % de pacients amb artritis reumatoide; també es pot trobar en altres malalties autoimmunitàries (Carson, 1985) i en individus aparentment sans (Carson *et al.*, 1987), i es pensa que són components normals del sistema immunitari i que tenen un paper fisiològic. En

l'artritis reumatoide, però, els títols de factor reumatoide són més elevats i poden ser IgG, IgM, IgA i IgE (Zuraw *et al.*, 1981), mentre que en individus sans i en altres malalties, hi ha fonamentalment factor reumatoide IgM (Carson, 1985).

La producció de factor reumatoide en l'artritis reumatoide s'associa a una elevada morbiditat, i es considera que és capaç d'amplificar la inflamació reumatoide (Harris, 1990). Els malalts artrítics amb factor reumatoide presenten formes de patologia més greus que van acompanyades de manifestacions extraarticulars (Theofilopoulos *et al.*, 1974). El factor reumatoide participa en els mecanismes patogènics de l'artritis reumatoide mitjançant la formació d'immunocomplexos capaços d'activar el sistema del complement i, així, contribuir al dany tissular crònic de la sinòvia (Zvaifler, 1973).

Malgrat que el factor reumatoide sembla que té més importància patogènica que etiològica, l'anàlisi de la IgG de malalts artrítics revela alteracions que han fet postular un possible paper etiològic. Els malalts amb artritis reumatoide presenten patrons de glicosilació reduïts en la seva immunoglobulina G (Parekh *et al.*, 1985). La IgG anormalment glicosilada exposa porcions del Fc que habitualment estan amagades per oligosacàrids, i per aquesta raó podria actuar com a immunogen en un individu genèticament susceptible (Hay *et al.*, 1991).

També s'ha postulat que la producció del factor reumatoide podria reflectir el possible paper etiològic de bacteris en l'artritis reumatoide. Aquesta associació prové de l'observació que la majoria de bacteris expressen receptors que s'uneixen al component Fc de la IgG, anomenats *binding Fc-IgG proteins* (Nardella *et al.*, 1987). Aquestes proteïnes s'uneixen, com el factor reumatoide, entre els dominis CH2 i CH3 de la IgG. La resposta immunitària contra *binding Fc-IgG proteins* podria donar lloc a anticossos, els quals representarien la imatge interna d'aquests receptors, anàloga a la IgG. Aquestes dades han permès suggerir que els factors reumatoides

podrien ser anticossos dirigits contra determinants idiotípics d'anticossos anti-*binding Fc-IgG proteins* (Wilder i Crofford, 1991).

PATOGENESI

La natura de l'agent etiològic iniciador de l'artritis reumatoide és desconeguda, però sembla probable que aquest agent sigui localitzat a la sinòvia. Tot i que la successió ordenada dels esdeveniments en el teixit sinovial no es coneix amb exactitud, es poden considerar una sèrie de fases que donaran lloc a la inflamació crònica articular (vegeu la fig. 1).

— **Presentació de l'antigen i activació de limfòcits T:** Les cèl·lules del *lining* sinovial de tipus macròfag o cèl·lules dendrítiques expressen antígens HLA-DR i poden presentar l'antigen als limfòcits T (Cush i Lipsky, 1991). En l'artritis reumatoide establerta s'observa la presència d'agregats cel·lulars perivasculars en el teixit sinovial articular, la majoria dels quals són limfòcits T CD4⁺ (Iguchi *et al.*, 1986). L'antigen processat podrà ser reconegut pels limfòcits T CD4⁺ i provocar la seva activació (Konttinen i Honkanen, 1988). Aquestes interaccions entre cèl·lules presentadores d'antigen i limfòcits són evidents en la membrana sinovial inflamada de malalts amb artritis reumatoide (Konttinen *et al.*, 1981).

— **Angiogènesi i migració de limfòcits a la membrana sinovial:** El desenvolupament d'una extensa xarxa de nous vasos sanguinis (angiogènesi) en la membrana sinovial és essencial per a l'evolució de la sinovitis reumatoide. Els macròfags del teixit sinovial reumatoide poden induir, mitjançant citoquines, la formació de nous vasos sanguinis (Koch *et al.*, 1986).

En els estadis inicials de l'artritis reumatoide s'ha vist que, simultàniament a l'angiogènesi de la membrana sinovial, els limfòcits circulants s'adhereixen a l'endoteli de les vènules sinovials,

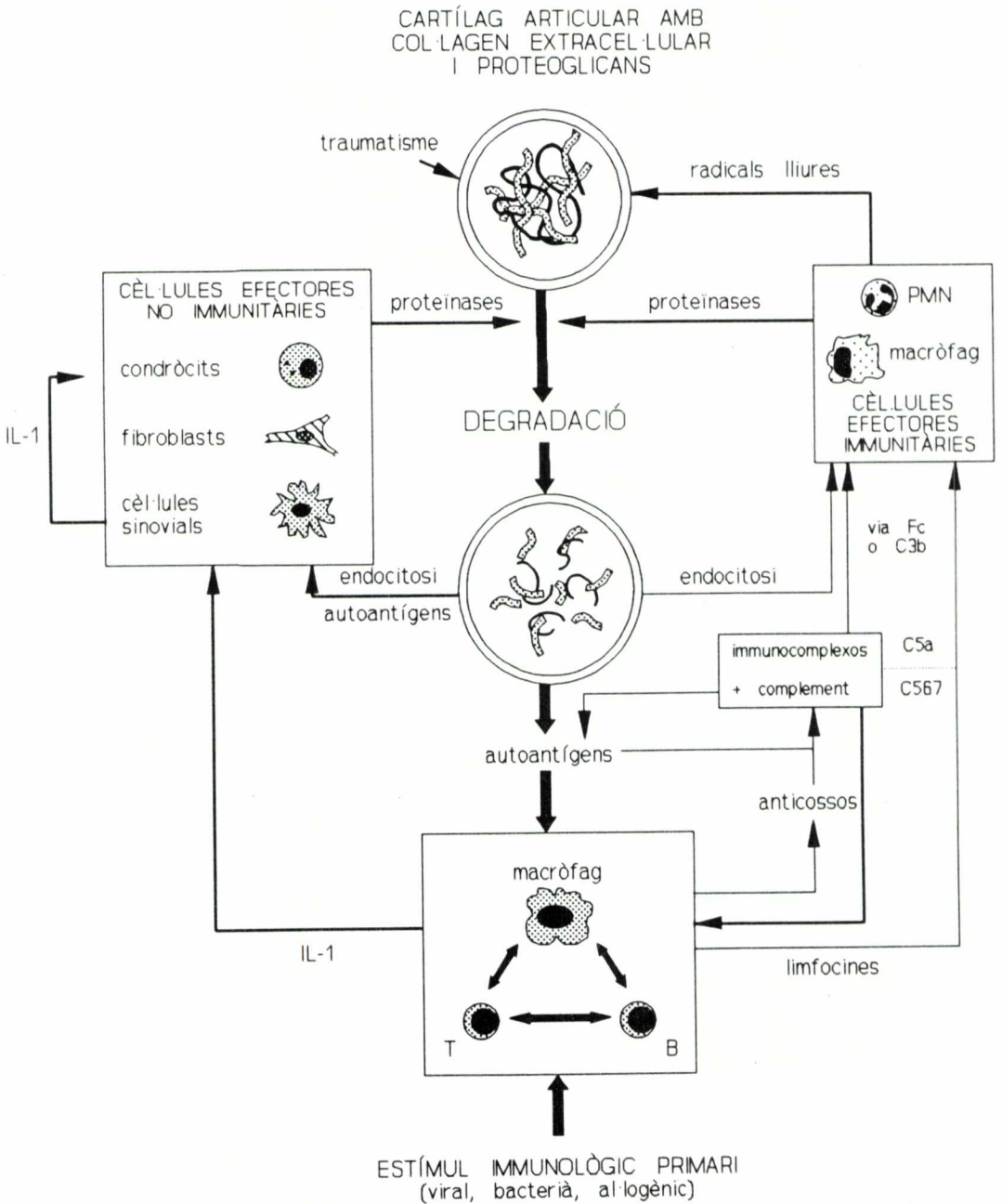


FIGURA 1. Cèl·lules i mitjancers solubles involucrats en la destrucció articular i en la cronificació del procés inflamatori (modificat de Shoenfeld i Isenberg, 1990).

migren a través de la paret de vasos sanguinis i s'agreguen en grups característics al voltant dels vasos. L'atracció de subpoblacions específiques de limfòcits T a la sinovitis incipient de malalts amb artritis reumatoide és afavorida per l'expressió de molècules d'adhesió en les cèl·lules endotelials (Osborn *et al.*, 1989).

— **Proliferació de limfòcits T i B:** Els limfòcits T activats de la membrana sinovial provocaran l'activació dels limfòcits B. Les cèl·lules B proliferaran i algunes es diferenciaran en cèl·lules secretores d'anticossos (Lipsky, 1989). No és gens clar que la diferenciació tingui lloc com a resposta a un antigen específic, o que sigui una estimulació policlonal com a resultat d'una intensa activació local de cèl·lules T (Cush i Lipsky, 1991). L'especificitat de la majoria dels anticossos es desconeix; alguns són factors reumatoides que s'uneixen a la IgG de l'articulació i originen immunocomplexos capaços d'activar la cascada del complement (Pope *et al.*, 1974), la qual cosa produeix un augment de la permeabilitat capil·lar i afavoreix la infiltració de més cèl·lules.

— **Neutròfils i mitjancers inflamatoris en el fluid sinovial:** Una característica de l'artritis reumatoide es la presència d'un gran nombre de neutròfils en el fluid i en la membrana sinovial (Fernández *et al.*, 1978). Aquests neutròfils arriben gràcies a la presència de factors quimiotàctics, s'adhereixen a les cèl·lules endotelials i són activats per a fagocitar les restes cel·lulars i els agregats d'immunocomplexos. L'activació dels neutròfils comporta l'alliberament de metaloproteïnases (Henson i Johnston, 1987) i la producció d'estímul quimiotàctics addicionals (Elmgreen *et al.*, 1987).

En el fluid sinovial té lloc, simultàniament, l'alliberament d'enzims lisosomals pels neutròfils, l'activació del sistema de complement, la producció de quinines vasoactives a partir de la cal·licreïna, l'activació de la fibrinòlisi i l'activació de la coagulació amb la producció de coàguls de fibrina, que revesteix la membrana

sinovial i el cartílag (Van de Putte *et al.*, 1977). La plasmina és capaç d'activar metaloproteïnases, com la col·lagenasa (Werb *et al.*, 1977) i l'estromelina (Okada *et al.*, 1988), produïdes per la membrana sinovial reumatoide.

La inflamació en la cavitat articular pot ser intensa. Encara que existeixen inhibidors de la majoria de les proteïnases alliberades en el fluid sinovial, en presència d'una inflamació tan intensa, aquests inhibidors poden ser saturats o destruïts i els enzims poden arribar a degradar el cartílag articular, els meniscs i els lligaments (Harris *et al.*, 1975).

— **Proliferació de cèl·lules sinovials, formació del pannus, invasió de cartílag, os i tendons:** En fases avançades de la malaltia, la destrucció del cartílag és irreversible i la sinovitis es comporta com una neoplàsia localitzada. En la membrana sinovial hi ha una forta proliferació de vasos sanguinis, proteïnes de matriu, limfòcits, histiòcits i, sobretot, un creixement desmesurat de les cèl·lules sinovials del *lining* (tipus macròfag i fobraplast). Aquest teixit connectiu altament vascularitzat i format per una gran varietat de tipus cel·lulars s'anomena *pannus*, i es caracteritza pel seu gran potencial destructiu, que envaeix el cartílag, els tendons i l'os subcondral (Bromley i Woolley, 1984). Les cèl·lules del *pannus* alliberen enzims capaços de destruir quasi totes les proteïnes de la matriu present en el cartílag articular i en l'os i comporten l'alliberament de col·lagen tipus II i de proteoglicans (Poole *et al.*, 1990).

— **Citoquines implicades:** La majoria de manifestacions de l'artritis reumatoide poden ser atribuïdes a l'acció de citoquines sintetitzades en la sinòvia reumatoide. L'elevada producció de citoquines en malalts amb artritis reumatoide ha estat subjecta a nombroses revisions (Pober, 1988; Lipski *et al.*, 1989; Manovani i Dejana, 1989; Firestein i Zvaifler, 1990). Les fonts cel·lulars, les cèl·lules diana i les citoquines produïdes en la sinòvia reumatoide queden resumides en la taula I (vegeu la taula I).

TAULA I

Citoquines involucrades en la patogènesi de l'artritis reumatoide (Cush i Lipsky, 1991)

Citoquina	Possible font cel·lular	Cèl·lules diana
IL-1	monòcit, macròfag, fibroblast, cèl·lula endotelial	fibroblasts, condròcits, osteoclasts, limfòcits T, limfòcits B, cèl·l. endotelials
IL-2	limfòcit T	limfòcits T, limfòcits B, macròfags
IL-6	limfòcit T, macròfag, fibroblast, limfòcit B	limfòcits T, limfòcits B, fibroblasts
IL-8	macròfag, cèl·lula endotelial, fibroblast	limfòcits T, polimorfonuclears
TNF α	limfòcit T, monòcit, macròfag	limfòcits T, limfòcits B, fibroblasts, condròcits, osteoclasts, cèl·l. endotelials
IFN γ	limfòcit T	fibroblasts, cèl·l. endotelials, macròfags, limfòcits T, limfòcits B
GM-CSF	fibroblast, cèl·lula endotelial, limfòcit T	macròfags, cèl·l. endotelials, polimorfonuclears
M-CSF	fibroblast, cèl·l. endotelial, monòcit, macròfag, sinoviòcit	macròfags
EGF	macròfag, sinoviòcit	fibroblasts, osteoclasts, cèl·l. endotelials
FGF	plaqueta, macròfag, cèl·lula endotelial	fibroblasts, cèl·l. endotelials
IGF	macròfag	fibroblasts
PDGF	cèl·l. endotelial, plaqueta, macròfag	fibroblasts, cèl·l. endotelials, polimorfonuclears, macròfags
TGF β	fibroblast, macròfag, monòcit, limfòcit T, cèl·lula endotelial	fibroblasts, condròcits, cèl. endotelials, limfòcits T, limfòcits B, macròfags

IL = interleucina; TNF = *tumor necrosis factor*; IFN = interferó; GM-CSF = *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*; M-CSF = *macrophage colony-stimulation Factor*; EGF = *edipermal growth factor*; FGF = *fibroblast growth factor*; IGF = *insulin-like growth factor*; PDGF = *platelet-derived growth factor*; TGF = *transforming growth factor*.

En la sinòvia inflamada, l'increment d'adhesivitat de les vècules postcapil·lars per cèl·lules mononuclears circulants pot ser explicat per les accions d'IL-1, TNF α i IFN γ , la quimiotaxi de monòcits és incrementada per TGF β i la de cèl·lules T, per IL-8. La inducció de l'expressió d'antígens HLA-DR per cèl·lules endotelials i altres cèl·lules tissulars és estimulada per IFN γ , mentre que l'expressió incrementada d'aquestes molècules per macròfags resulta de l'acció de IFN γ i GM-CSF, i l'expressió incrementada de molècules de HLA-A, B i C per una gran varietat de cèl·lules es relaciona amb l'acció d'IFN γ i TNF α .

L'activació i proliferació de limfòcits T es relaciona, principalment, amb l'acció d'IL-2, tot i que IL-1, IL-6 i TNF α poden amplificar les respostes. La diferenciació de limfòcits B en cèl·lules plasmàtiques en la sinòvia es també conduïda principalment per la IL-2, encara que d'altres citoquines, incloent-hi la IL-1, IL-6, IFN γ i TNF α poden augmentar la síntesi d'immunoglobulines. L'activació local de macròfags és induïda per IFN γ , GM-CSF, M-CSF i IL-2, entre d'altres. La proliferació local de cèl·lules sinovials és estimulada per citoquines, com IL-1, PDGF, IGF-1, FGF i TGF β . La neovascularització és conduïda per TNF α , FGF, TGF β , GM-CSF i PDGF. Finalment, l'activació de condrocits i osteoblasts és induïda per IL-1 i TNF α , amb la consegüent pèrdua de matriu de cartílag i d'os.

A més de la inflamació crònica en el teixit sinovial, hi ha un procés inflamatori addicional en el fluid sinovial. Les citoquines produïdes a la sinòvia també tenen un paper central en la inducció d'aquest procés. Així, mentre que el TNF α i la IL-1 augmenten l'adhesivitat de les vècules postcapil·lars per als neutròfils mitjançant la inducció de molècules d'adhesió, la IL-8 i el TNF α són quimiotàctics per als neutròfils. Finalment, IL-8, TNF α i GM-CSF activen diversos aspectes de la funció dels neutròfils.

Algunes de les manifestacions extraarticulars de l'artritis reumatoide poden ser originades per

efectes sistèmics de citoquines produïdes localment. La IL-1 i el TNF α indueixen febre i símptomes constitucionals, i la IL-1, el TNF α i la IL-6 estimulen la síntesi de proteïnes de fase aguda en el fetge. Per tant, la majoria d'esdeveniments sistèmics de l'artritis reumatoide poden resultar de la disseminació de citoquines produïdes en la sinòvia inflamada.

BIBLIOGRAFIA

- AGUAS, A. P., N. ESAGUY, J. D. A. VAN EMBDEN i M. T. SILVA (1991). Autoimmune disease and leprosy: role of molecular mimicry between host and *Mycobacterium leprae* proteins. **Quaderni di cooperazione sanitaria. Health cooperation papers.** 12: 87-93.
- ARNETT, F. C., S. M. EDWORTHY, D. A. BLOCH, D. J. MC SHANE, J. F. FRIES, N. S. COOPER, L. A. HEALEY, S. R. KAPLAN, M. H. LIANG, H. S. LUTHRA, T. A. MEDSGER JR., D. M. MITCHELL, D. H. NEUSTADT, R. S. PINALS, J. G. SCHALLER, J. T. SHARP, R. L. WILDER i G. G. HUNDER (1988). The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.** 31: 315-324.
- BORN, W., L. HALL, A. DALLAS, J. BOYMEL, T. SHINNICK, D. YOUNG, P. BRENNAN i R. O'BRIEN (1990). Recognition of a peptide antigen by heat shock reactive g/d lymphocytes. **Science** 249: 67-69.
- BROMLEY, M. i D. E. WOOLLEY (1984). Histopathology of the rheumatoid lesion, identification of cell types at sites of cartilage erosion. **Arthritis Rheum.** 27: 857-863.
- BURASTERO, S. E., P. CASALI, R. L. WILDER i A. L. NOTKINS (1988). Monoreactive high affinity and polyreactive low affinity rheumatoid factors are produced by CD5+ B cells from patients with rheumatoid arthritis. **J. Exp. Med.** 6: 1979-1992.
- CARSON, D. A. (1985). **Textbook of Rheumatology.** Theumatoid factor. (Ed. W. J. Kelley, E. D. Harris Jr., S. Ruddy i C. B. Siedge). Daunders. Filadelfia. p. 664-676.
- CARSON, D. A., P. P. CHEN, R. I. FOX, T. J. KIPPS, F. JIRIK, R. D. GOLDFIEN, G. SILVERMAN, V. RADOUX i S. FONG (1987). Rheumatoid factors and immune networks. **Ann. Rev. Immunol.** 5: 109-126.
- COHEN, B. J., M. M. BUCKLEY, J. P. CLEWLEY, V. E. JONES, A. H. PUTTICK i R. K. JACOBY (1986). Human parvovirus infection in early rheumatoid and inflammatory arthritis. **Ann. Rheum. Dis.** 45: 832-838.
- CUSH, J. J. i P. E. LIPSKY (1991). Cellular basis for rheumatoid inflammation. **Clin. Orthop. Rel. Res.** 265: 9-22.
- ELMGREEN, J., O. H. NIELSEN i I. AHN FELT-RONNE (1987).

- Enhanced capacity for release of leucotriene B₄ by neutrophils in rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.** **46**: 501-505.
- FERNÁNDEZ, H. N., P. M. HENSON, A. OTANI i T. E. HUGLI (1978). Chemotactic response to human C3a and C5a anaphylatoxins. I. Evaluation of C3a and V5a leukotaxis *in vitro* and under stimulated *in vivo* conditions. **J. Immunol.** **120**: 109-115.
- FIRESTEIN, G. S. i N. J. ZVAIFLER (1990). How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis? **Arthritis Rheum.** **33**: 768-773.
- GASTON, J. S., P. F. LIFE, L. C. BAILEY i P. A. BACON (1989). *In vitro* responses to a 65-kilodalton mycobacterial protein by synovial T cells from inflammatory arthritis patients. **J. Immunol.** **143**: 2494-2500.
- GASTON, J. S., P. F. LIFE, P. J. JENNER, M. J. COLSTON i P. A. BACON (1990). Recognition of a mycobacteria-specific epitope in the 65-kD heat-shock protein by synovial fluid-derived T cell clones. **J. Exp. Med.** **171**: 831-841.
- GREGENSEN, P. K., J. SILVER i R. J. WINCHESTER (1987). The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.** **30**: 1205-1213.
- HARRIS, E. D. JR., C. S. FAULKNER II i F. E. BROWN (1975). Collagenolytic systems in rheumatoid arthritis. **Clin. Orthop.** **110**: 303-316.
- HARRIS, E. D. JR. (1990). Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. **N. Eng. J. Med.** **322**: 1277-1289.
- HAY, F. C., M. G. JONES, A. BOND i A. J. SOLTYS (1991). Rheumatoid factors and complex formation. The role of light-chain framework sequences and glycosylation. **Clin. Orthop. Rel. Res.** **265**: 54-62.
- HENSON, P. M. i R. B. JOHNSTON JR. (1987). Tissue injury in inflammation: oxidants, proteinases, and cationic proteins. **J. Clin. Invest.** **79**: 669-674.
- HOLOSHITZ, J., A. KLAJMAN, I. DRUCKER, Z. LAPIDOT, A. YARETZKY, A. FRENKEL, W. VAN EDEN i I. R. COHEN (1986). T-lymphocytes of rheumatoid arthritis patients show augmented reactivity to a fraction of mycobacteria cross-reactive with cartilage. **Lancet** **ii**: 305-309.
- HOLOSHITZ, J., F. KONING, J. E. COLIGAN, J. DE BRUYN i S. STROBER (1989). Isolation of CD4-CD8-mycobacteria-reactive T lymphocyte clones from rheumatoid arthritis synovial fluid. **Nature** **339**: 226-229.
- IGUCHI, T., M. KUROSAKA i M. ZIFF (1986). Electron microscopic study of HLA-DR and monocyte/macrophage staining cells in the rheumatoid synovial membrane. **Arthritis Rheum.** **29**: 600-613.
- JINDAL, S., A. K. DUDANI, B. SINGH, C. B. HARLEY i R. S. GUPTA (1989). Primary structure of a human mitochondrial protein homologous to the bacterial and plant chaperonins and to the 65-kilodalton mycobacterial antigen. **Mol. Cell. Biol.** **9**: 2279-2283.
- KARLSSON-PARRA, A., K. SÖDERSTRÖM, M. FERM, J. IVANYI, R. KIESSLING i L. KLARESKOG (1990). Presence of human 65 kD heat shock protein (hsp) in inflamed joints and subcutaneous nodules of RA patients. **Scand. J. Immunol.** **31**: 283-288.
- KLARESKOG, L., O. JOHNNEL, A. HULTH, R. HOLMDAHL i K. RUBIN (1986). Reactivity of monoclonal anti-type II collagen antibodies with cartilage and synovial tissue in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. **Arthritis Rheum.** **29**: 730-738.
- KOCH, A. E., P. J. POLVERINI i S. J. LEIBOVICH (1986). Stimulation of neovascularization by human rheumatoid synovial tissue macrophages. **Arthritis Rheum.** **29**: 471-479.
- KONTTINEN, Y. T., S. REITAMO, A. RANKI, P. HÄYRY, U. KANKAANPÄÄ i O. WEGELIUS (1981). Characterization of the immunocompetent cells or rheumatoid synovium from tissue sections and eluates. **Arthritis Rheum.** **24**: 71-79.
- KONTTINEN, Y. T. i V. E. A. HONKANEN (1988). Future trends in the treatment of rheumatoid arthritis in the light of current etiopathogenetic theories. **Scand. J. Rheumatol. (Suppl.)** **74**: 7-17.
- LIPSKY, P. E. (1989). The control of antibody production by immunomodulatory molecules. **Arthritis Rheum.** **32**: 1345-1355.
- LIPSKY, P. E., L. S. DAVIS, J. J. CUSH i N. OPPENHEIMER-MARKS (1989). The role of cytokines in the pathogenesis or rheumatoid arthritis. **Springer Semin. Immunopathol.** **11**: 123-162.
- MANTOVANI, A. i E. DEJANA (1989). Cytokines as communication signals between leukocytes and endothelial cells. **Immunol. Today.** **10**: 370-375.
- McDERMOTT, M. i H. McDEVITT (1988). The immunogenetics or rheumatic diseases. **Bull. Rheum. Dis.** **38**: 1-10.
- MÖTTÖNEN, T., P. HANNONEN, M. OKA, J. RAUTIAINEN, I. JOKINEN, H. ARVILOMMI, T. PALOSUO i K. AHO (1988). Antibodies against native type II collagen do not precede the clinical onset of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.** **31**: 776-779.
- NAIDES, S. J. i E. H. FIELD (1988). Transient rheumatoid factor positivity in acute human parvovirus B19 infection. **Arch. Intern. Med.** **148**: 2587-2589.
- NARDELLA, F. A., A. K. SCHÖDER, M. L. SVENSSON, J. SJÖQUIST, C. BARBER i P. CHRISTENSEN (1987). T15 group A streptococcal Fc receptor binds to the same location on IgG as staphylococcal protein A and IgG rheumatoid factors. **J. Immunol.** **138**: 922-926.
- OKADA, Y., E. D. HARRIS JR. i H. NAGASE (1988). The precursor of a metalloendopeptidase from human rheumatoid synovial fibroblasts. Purification and mechanisms of activation by endopeptidases and 4-aminophenylmercuric acetate. **Biochem. J.** **254**: 731-741.
- OSBORN, L., C. HESSION, R. TIZARD, C. VASSALLO, S. LUHOWSKYJ, G. CHI-ROSSO i R. LOBB (1989). Direct expression cloning of a vascular cell adhesion molecule 1, a cytokine-induced endothelial protein that binds to

- lymphocytes. *Cell*. **59**: 1203-1211.
- PAREKH, R. B., R. A. DWEK, B. J. SUTTON, D. L. FERNANDES, A. LEUNG, D. STANWORTH, T. W. RADEMACHER, R. MIZUUCHI, T. TANIGUCHI, K. MATSUTA, F. TAKEUCHI, Y. NAGANO, T. MIYAMOTO i A. KOBATA (1985). Association of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis with changes in the glycosylation pattern of total serum IgG. *Nature*. **316**: 452-457.
- PAREKH, R. B., D. A. ISENBERG, G. ROOK, I. ROITT, R. DWEK i T. RADEMACHER (1989). A comparative analysis of disease associated changes in the galactosylation of serum IgG. *J. Autoimmunity*. **2**: 101-114.
- PEARSON, C. M. (1956). Development of arthritis, peri-arthritis and periostitis in rats given adjuvants. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **91**: 95-101.
- POBER, J. S. (1988). Cytokine-mediated activation of vascular endothelium: Physiology and pathology. *Am. J. Phatol.* **133**: 426-433.
- POLLA, B. S. (1988). A role for heat shock proteins in inflammation?. *Immunol. Today*. **9**: 134-137.
- POOLE, A. R., J. WITTER, N. ROBERTS, F. PICCOLO, R. BRANDT, J. PAQUIN i M. BARON (1990). Inflammation and cartilage metabolism in rheumatoid arthritis. Studies of the blood markers hyaluronic acid, orosomucoid, and keratan-sulfate. *Arthritis Rheum.* **33**: 790-799.
- POPE, R. M., D. C. TELLER i M. MANNIK (1974). The molecular basis of self-association of antibodies to IgG (rheumatoid factors) in rheumatoid arthritis. *Proc. Nati. Acad. Sci. USA*. **71**: 517-521.
- REME, T., M. PORTIER, F. FRAYSSINOX, B. COMBE, P. MIOSECC, F. FAVIER i J. SANY (1990). T cell receptor expression and activation of synovial lymphocyte subsets in patients with rheumatoid arthritis. Phenotyping of multiple synovial sites. *Arthritis Rheum.* **33**: 485-492.
- ROOK, G. A. W. i J. L. STANFORD (1992). Slow bacterial infections or autoimmunity? *Immunol. Today*. **13**: 160-164.
- ROUDIER, J., G. RHODES, J. PETERSEN, J. H. VAUGHAN i D. A. CARSON (1988). The Epstein-Barr virus glycoprotein gp 110, a molecular link between HLA DR4, HLA DR1, and rheumatoid arthritis. *Scand. J. Immunol.* **27**: 367-371.
- ROWLEY, M., B. TAIT, I. R. MACKAY, T. CUNNINGHAM i B. PHILLIPS (1986). Collagen antibodies in rheumatoid arthritis. Significance of antibodies to denatured collagen and their association with HLA-DR4. *Arthritis Rheum.* **29**: 174-184.
- SHOENFELD, Y. i D. A. ISENBERG (1988). Mycobacteria and autoimmunity. *Immunol. Today*. **9**: 178-181.
- SHOENFELD, Y. i D. A. ISENBERG (1990). **The mosaic of autoimmunity**. Elsevier. Amsterdam.
- SILVERMAN, S. L. i H. R. SCHUMACHER (1981). Antibodies to Epstein-Barr viral antigens in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **24**: 1465-1468.
- SLAUGHTER, L., D. A. CARSON, F. C. JENSEN, T. L. HOLBROOK i J. H. VAUGHAN (1978). *In vitro* effects of Epstein-Barr virus on peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis and normal subjects. *J. Exp. Med.* **148**: 1429-1434.
- STROBER, S., A. TANAY, E. FIELD, R. T. HOPPE, A. CALIN, E. G. ENGLEMAN, B. KOTZIN, B. W. BROWN i H. S. KAPLAN (1985). Efficacy of total lymphoid irradiation in intractable rheumatoid arthritis. A double-blind, randomized trial. *Ann. Intern. Med.* **102**: 441-449.
- STROBER, S. i J. HOLOSHTZ (1990). Mechanism of immune injury in rheumatoid arthritis: evidence for the involvement of T cells and heat-shock protein. *Immunol. Rev.* **118**: 233-255.
- STUART, J. M., M. A. CREMER, A. S. TOWNES i A. H. KANG (1982). Type ii collagen-induced arthritis in rats. Passive transfer with serum and evidence that IgG anticollagen antibodies can cause arthritis. *J. Exp. Med.* **155**: 1-16.
- STUART, J. M. i A. H. KANG (1986). Monkeying around with collagen autoimmunity and arthritis. *Lab. Invest.* **54**: 1-3.
- TARKOWSKI, A., L. KLARESKOG, H. CARLSTEN, P. HERBERTS i W. J. KOOPMAN (1989). Secretion of antibodies to types I and II collagen by synovial tissue cells in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **32**: 1087-1092.
- TERATO, K., Y. SHIMOZURU, K. KATAYAMA, Y. TAKEMITSU, I. YAMASHITA, M. MIYATSU, K. FUJII, M. SAGARA, S. KOBAYASHI, M. GOTO, K. NIISHIOKA, N. MIYASAKA i Y. NAGAI (1990). Specificity of antibodies to type II collagen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **33**: 1493-1500.
- THEOFILOPOULOUS, A. N., G. BURTONBOY, J. J. LOSPALLUTO i M. ZIFF (1974). IgM rheumatoid factor and Iow molecular weight IgM. An association with vasculitis. *Arthritis Rheum.* **17**: 272-284.
- TRENTHAM, D. E., R. A. DYNESIUS i J. R. DAVID (1978). Passive transfer by cells of type II collagen-induced arthritis in rats. *J. Clin. Invest.* **62**: 359-366.
- TSOULFA, G., G. A. W. ROOK, J. D. A. VAN EMBDEN, D. B. YOUNG, A. MEHLERT, D. A. ISENBERG, F. C. HAY i P. M. LYDYARD (1989). Raised serum IgG and IgA antibodies to mycobacterial antigens in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **48**: 118-123.
- VAN DE PUTTE, L. B., V. N. HEGT i T. E. OVERBEEK (1977). Activators and inhibitors of fibrinolysis in rheumatoid and nonrheumatoid arthritis synovial membranes. A histochemical study. *Arthritis Rheum.* **20**: 671-678.
- VAN EDEN, W., J. E. R. THOLE, R. VAN DER ZEE, A. NOORDZIJ, J. D. A. VAN EMBDEN, E. J. HENSEN i I. R. COHEN (1988). Cloning of the mycobacterial epitope recognized by T lymphocytes in adjuvant arthritis. *Nature* **331**: 171-173.
- VAN EDEN, W. (1990). Heat-shock proteins in autoimmune arthritis: A critical contribution based on the adjuvant

- arthritis model. **APMIS**. 98: 383-394.
- VAN EDEN, W., E. J. M. HOGERVORST, M. H. M. WAUBEN, R. VAN DER ZEE i C. J. P. BOOG (1991). Heat shock proteins as antigens in autoimmunity. **Biochem. Soc. Transac.** 19: 171-175.
- VAUGHAN, J. H., D. A. CARSON i R. I. FOIX (1983). The Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. **Clin. Exp. Rheumatol.** 1: 265-272.
- VENABLES, P. (1988). Epstein-Barr virus infection and autoimmunity in rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.** 47: 265-269.
- WERB, Z., C. L. MAINARDI, C. A. VATER i E. D. HARRIS JR. (1977). Endogenous activation of latent collagenase by rheumatoid synovial cells. Evidence for a role of plasminogen activator. **N. Engl. J. Med.** 296: 1017-1023.
- WILDER, R. L. i L. J. CROFFORD (1991). Do infectious agents cause rheumatoid arthritis? **Clin. Orthop. Rel. Res.** 265: 36-41.
- ZURAW, B. L., C. H. O'HAIR, J. H. VAUGHAN, D. A. MATHISON, J. G. CURD i D. H. KATZ (1981). Immunoglobulin E-rheumatoid factor in the serum of patients with rheumatoid arthritis, asthma, and other diseases. **J. Clin. Invest.** 68: 1610-1613.
- ZVAIFLER, N. J. (1973). The immunopathology of joint inflammation in rheumatoid arthritis. **Adv. Immunol.** 13: 265-336.