

La entesis como elemento diana en las espondiloartritis

J.L. Fernández-Sueiro

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Juan Canalejo. La Coruña. España.

La entesis es una estructura frecuentemente afectada en las espondiloartritis; recientemente se ha postulado que desempeña un papel clave en la patogenia de estas enfermedades. A lo largo de esta revisión se tratarán los aspectos más relevantes de los conocimientos actuales sobre la entesis, se revisarán su anatomía y los componentes de la matriz extracelular presentes en ésta. Además se tendrá en cuenta su evaluación clínica y las técnicas modernas de imagen (resonancia magnética nuclear y ultrasonidos) que complementan su evaluación. Los estudios inmunohistológicos acompañados de los modelos animales, desarrollados con componentes de la entesis, indican su importancia en la patogenia de las espondiloartritis. Finalmente, se revisarán los últimos trabajos que evalúan la respuesta de las células T en pacientes con espondilitis anquilosante a componentes de la entesis.

Palabras clave: Espondiloartritis. Espondilitis anquilosante. Entesis. Fibrocartilago. Agrecano. Versicano.

Enthesis as a target element in spondylarthritides

Enthesis is a structure frequently involved in spondyloarthritides. According to a recent hypothesis, it may play a key role in the pathogenesis of these entities. The present review discusses the most important aspects of current knowledge of entesis, such as its anatomy and the extracellular matrix components present within it. Clinical evaluation and the new imaging techniques (magnetic resonance imaging and ultrasound) that complement its evaluation will be briefly described. Immunohistological studies as well as animal models developed with entesis molecules underline the

importance of entesis in the pathogenesis of spondyloarthritides. Finally, the latest research assessing the T cell response to entesis components in patients with ankylosing spondylitis will be reviewed.

Key words: Spondyloarthritis. Ankylosing spondylitis. Enthesis. Fibrocartilage. Aggrecan. Versican.

Introducción

La entesis es la unión de un tendón, cápsula articular, ligamento o fascia muscular a un hueso. Comprende la estructura insertada y el hueso en donde se inserta. El término entesopatía se utiliza para designar cualquier cambio patológico en la entesis, mientras que entesitis indica la presencia de cambios inflamatorios¹. La participación de la entesis en la patogenia de las espondiloartritis fue descrita por Ball hace 30 años², sin embargo hasta el desarrollo de técnicas modernas de imagen, como es la resonancia magnética nuclear, no se le ha prestado atención a estas estructuras. En este artículo revisaremos los datos que sugieren que la entesis desempeña un papel clave en la patogenia de las espondiloartritis.

Anatomía y función de las entesis

Desde el punto de vista anatómico y estructural existen 2 tipos de entesis; la entesis fibrosa que se encuentra presente en la unión a las metafisis y diáfisis de los huesos largos y la entesis fibrocartilaginosa que se encuentra presente en la unión a las apófisis y epífisis de los huesos largos, los huesos cortos de manos y pies y varios ligamentos de la columna³.

La entesis fibrosa se une directamente al hueso por un tejido conectivo fibroso denso. La entesis fibrocartilaginosa (FC) presenta una estructura más compleja que se divide en 4 zonas: 1) compuesta por tejido conectivo fibroso denso similar a un tendón; 2) fibrocartilago no calcificado compuesto por condrocitos y una matriz extracelular que contiene proteoglicanos; 3) fibrocartilago calcificado; 4) hueso subcondral. La zona 2 y la zona 3

Correspondencia: Dr. J.L. Fernández-Sueiro.
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Juan Canalejo.
Las Jubias, 84. 15006 La Coruña. España.
Correo electrónico: L.sueiro@canalejo.org

Manuscrito recibido el 25-2-2005 y aceptado el 18-7-2005.

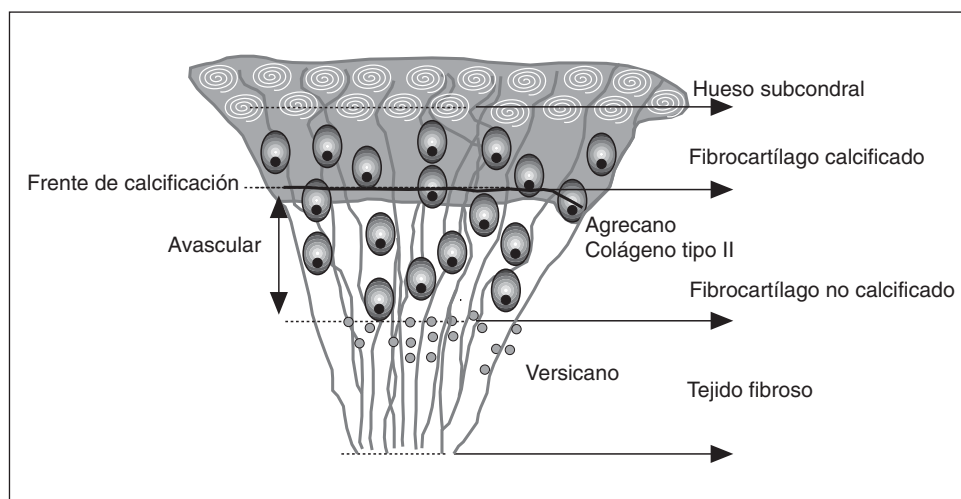


Figura 1. Representación esquemática del fibrocartilago, en el esquema pueden apreciarse las 4 zonas de las que se compone el fibrocartilago, con la composición de proteoglicanos en sus diversas zonas y la vascularización. (Modificado de Fu FH, Am J Sports Med. 1999;27:821-30).

están separadas por una línea nítida o frente de calcificación, de esta manera la zona 2 está desprovista de vasos y, por tanto, sus componentes no están expuestos al torrente circulatorio. Por el contrario, la unión entre la zona 3 y la zona 4 es difusa, de forma que sus estructuras se encuentran entremezcladas, constituyendo la parte más importante del anclaje de la entesis al hueso^{1,3,4} (fig. 1). En los últimos años se ha introducido el concepto de “entesis como órgano”⁵; este concepto anatómico funcional supone que la entesis no está representada simplemente por la unión al hueso, por el contrario existen determinadas estructuras adyacentes especializadas, como el fibrocartilago sesamoideo y el fibrocartilago periosteal en la unión del tendón aquileo (fig. 2), que en su conjunto representarían un concepto funcional de la entesis. Este concepto permite explicar, al estar afectadas varias estructuras, los cambios inflamatorios difusos que se observan en los pacientes con espondiloartritis que presentan una entesitis⁵.

La función de la entesis FC se delimita en 3 aspectos: 1) crear un anclaje de tejidos blandos en el hueso; 2) amortiguar el estrés en las zonas de anclaje; 3) promover el crecimiento óseo. Las fuerzas compresivas que recibe la entesis FC (zona 2) provocarían una oclusión vascular, por este motivo la entesis FC es avascular; en general, se cree que la nutrición de las entesis proviene de vasos de la médula ósea, de la región fibrosa del tendón y de pequeños vasos perforantes derivados de las arterias periosteales. Finalmente, las entesis son estructuras que presentan una gran inervación⁶.

Bioquímica de la matriz extracelular

Desde el punto de vista bioquímico la matriz extracelular de la entesis está compuesta por colágeno de tipo I, II, III, V, VI, IX, X y XI, decorina, biglicano, fibro-

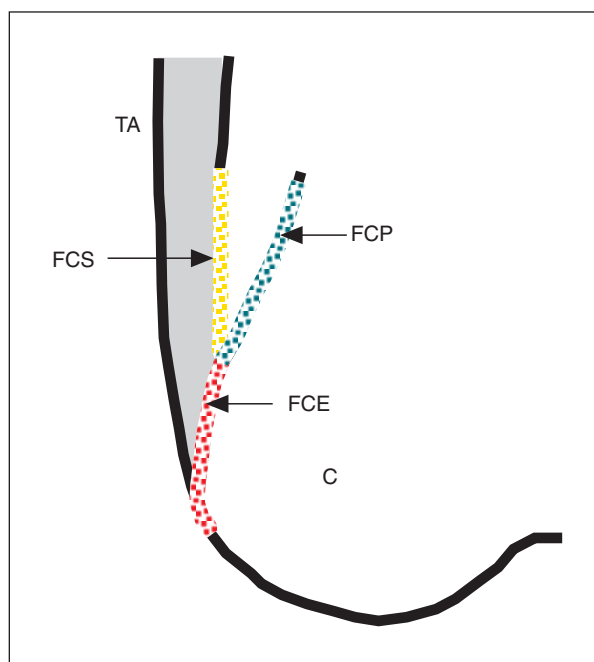


Figura 2. Representación esquemática del concepto de entesis como órgano. Diversas estructuras próximas a la entesis propiamente dicha participarían en el proceso inflamatorio. C: calcáneo; TA: tendón de Aquiles; FCE: fibrocartilago de la entesis; FCS: fibrocartilago sesamoideo; FCP: fibrocartilago periosteal.

modulina, lumicano, agrecano y versicano. El colágeno tipo II y el agrecano sólo se encuentran en el fibrocartilago de la entesis (zona 2), mientras que el versicano se encuentra en la estructura tendinosa. En el disco intervertebral el agrecano y el colágeno tipo II se encuentran en el núcleo pulpos, mientras que el versicano se encuentra en el anillo fibroso y en los ligamentos espinales^{4,6,7}.

Evaluación clínica de las entesis

La afectación de las entesis en las espondiloartritis forma parte de su espectro clínico; sin embargo, al no presentarse signos clínicos de inflamación como es la tumefacción, su prevalencia exacta se hace difícil de precisar. De acuerdo con diversas publicaciones ésta oscila entre el 10-60% (datos personales 10% en la espondilitis anquilosante [EA]). En los últimos años se han desarrollado índices para la evaluación de las entesis en los pacientes con espondiloartritis. El índice de Mander evalúa 66 entesis estableciéndose una graduación de acuerdo con el dolor desencadenado por la presión; sin embargo, dado el alto número de entesis evaluadas, el índice de Mander es difícil de aplicar en la práctica clínica habitual⁸. Para intentar simplificar este aspecto se ha desarrollado el Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES). Este índice evalúa 13 entesis y sólo tiene en cuenta la presencia o ausencia de dolor⁹. Estos índices se han utilizado en la EA y, aunque el MASES no está validado, debiera formar parte de la rutina diaria en la evaluación de pacientes con EA y artritis psoriásica (APs).

La radiología convencional y la tomografía computarizada detectan cambios crónicos en las entesis, por lo tanto en los últimos años se ha evaluado el papel de la resonancia magnética (RM) (con contraste o supresión de grasa) y de los ultrasonidos con *power*-Doppler, para complementar la evaluación clínica de las entesis. La RM puede detectar cambios precoces, ya sea en forma de edema perientésico, y menos frecuentemente edema o engrosamiento en la propia entesis. También puede observarse edema óseo en los tejidos subyacentes. La RM permite visualizar de una forma precoz las lesiones de Romanus en la columna vertebral, ya sea en su parte anterior o posterior, y las lesiones entesíticas en los ligamentos interespinales y supraespinales^{11,12}. Se ha demostrado que los ultrasonidos son más sensibles que la exploración clínica para evaluar la entesitis. Recientemente se ha comenzado a evaluar la entesis mediante ultrasonidos con *power*-Doppler, y se ha descrito un patrón característico de vascularización perientésica en pacientes con espondiloartritis¹³. Es de esperar que estudios más amplios y en diversos centros en pacientes con diagnósticos definidos permitirán evaluar y validar estos resultados en el futuro. Los ultrasonidos podrían tener ciertas ventajas sobre la RM; éstas serían: su disponibilidad, bajo coste y capacidad para evaluar múltiples entesis¹⁰.

Inmunohistología

Debido a la dificultad que presentan las entesis para su accesibilidad, desde los trabajos clásicos de Ball, existen muy pocos estudios que evalúan su afectación en las espondiloartritis. Las primeras descripciones histológicas

de pacientes con EA muestran resultados contradictorios, y se ha encontrado lesiones en la entesis y en el hueso subcondral^{2,14}. Estudios histopatológicos de las articulaciones sacroilíacas en pacientes con EA han demostrado que las lesiones iniciales se presentan en la médula ósea y en la sinovial, mientras que la afectación de la entesis aparece como un fenómeno más tardío¹⁵. Recientemente varios trabajos han evaluado la entesis en pacientes con espondiloartritis; el primer estudio analiza la entesis del ligamento cruzado y del músculo vasto lateral en pacientes con espondiloartritis (EA, APs), sometidos a recambio protésico y se compara con pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis. Los hallazgos muestran un proceso inflamatorio localizado fundamentalmente en el hueso subcondral, este infiltrado estaba compuesto mayoritariamente por linfocitos; las células T eran más abundantes que las células B, y predominaban los linfocitos CD8+ sobre los CD4+; células CD68 positivas están presentes en el hueso subcondral¹⁶. El segundo estudio analiza la entesitis en pacientes con espondiloartritis de comienzo reciente¹⁷. Todos los pacientes presentaban entesitis por RM. El análisis histológico mostró una desorganización de la porción fibrosa, y la arquitectura del fibrocartilago estaba preservada. El hueso subcondral presentaba una pérdida focal acompañado de un incremento en su vascularización. El infiltrado inflamatorio compuesto por macrófagos CD68 positivos se distribuyó en la porción tendinosa y en el fibrocartilago, y no se encontraron células CD3 o CD8. Los cultivos realizados del material de biopsia fueron negativos (tabla 1).

Modelos animales de espondilitis inducida por proteoglicanos

La matriz extracelular del cartilago articular está compuesta fundamentalmente por colágeno tipo II y por proteoglicanos. El proteoglicano más abundante es el agregano, mientras que el versicano se encuentra en una menor proporción y, como se ha comentado previamente, su distribución en la entesis FC varía¹⁸.

El agregano está compuesto de una proteína central que en su extremo amino terminal presenta un dominio globular AG1 que se une específicamente al ácido hialurónico (AH); esta unión se estabiliza mediante una proteína de unión (LP). Próximo a G1 el agregano presenta otro dominio globular AG2, separado por un dominio interglobular G1/G2. En torno del dominio G1 se encuentran cadenas de keratan sulfato. En el extremo carboxiterminal se encuentra otro dominio globular AG3 que presenta cadenas de condroitín sulfato⁷.

El versicano tiene 4 isoformas (V0, V1, V2 y V3), todas comparten un dominio globular VG1 que se une al AH y la LP; los primeros 350 residuos del fragmento N-terminal son altamente homólogos con el AG1 y la LP^{1,4,7}.

TABLA 1. Hallazgos inmunohistológicos y respuestas celulares a componentes de la entesis

Inmunohistología	Erosiones en hueso subcondral
	Incremento en la vascularización
	Infiltrado inflamatorio compuesto por células inflamatorias CD68+
Respuestas celulares	Células CD3+ (CD8+ > CD4+)
	Líneas y clones de células T CD4+ contra proteoglicanos (SP) ^b
	Células CD4+ contra AG1 y péptidos derivados de AG1 ^a (SP y LS) ^b
	Células CD8+ contra AG1, y CD8+ restringidas por HLA-B27 frente a colágeno tipo VI (SP) ^b

^aAG1: dominio globular G1 del agregano. ^bSP y LS: sangre periférica y líquido sinovial.

Dos tipos de modelos animales inducidos por proteoglicanos han sido desarrollados y los describiremos a continuación¹⁸.

Artritis inducida por agregano

En este modelo ratones BALB/c inmunizados con agregano derivado de cartílago fetal humano desarrollan una poliartritis erosiva con espondilitis y sacroileítis¹⁹. La porción artrítogénica de la molécula se encuentra en el dominio globular G1 del agregano (AG1)²⁰. Las lesiones inflamatorias que se desarrollan en este modelo son similares a la EA, inicialmente se produce una sacroileítis y, simultáneamente o poco después, se produce un proceso inflamatorio en la columna alrededor del anillo fibroso (entesis) vertebral, y finalmente se produce la anquilosis de estas articulaciones²¹. Aunque esta enfermedad está mediada por células T específicas contra el AG1, se ha observado que las células B desempeñan un papel importante en su patogenia²². Recientemente se ha demostrado que estos animales pueden presentar espondilitis sin artritis y viceversa, lo que sugiere una influencia genética en la patogenia de la enfermedad²¹.

Se ha descrito un nuevo modelo de ratón transgénico (tgs) para el HLA-B27 inducido por el agregano²³; en este modelo se demuestra la presencia de linfocitos T citotóxicos (CTL) restringidos en su respuesta por el HLA-B27 frente a péptidos de agregano humano, en los estudios preliminares estos ratones tgs presentan tenosinovitis. En conjunto, el modelo pone de manifiesto la posible participación de los proteoglicanos en la patogenia de la enfermedad y la interacción del HLA-B27 con el/los péptidos derivados de los proteoglicanos.

Artritis inducida por versicano

La inmunización de ratones BALB/c con el dominio VG1 humano induce espondilitis, sacroileítis y entesi-

tis, sin artritis periférica; el proceso inflamatorio y la entesitis son similares a la EA²⁴. Este modelo no parece ser dependiente de las células T; éstas no reconocen el VG1 de ratón o el AG1 humano; sin embargo, sí se observa que una región del VG1 homóloga con el AG1 humano y el VG1 y AG1 del ratón es reconocida por las células B. La respuesta derivada de las células B a VG1 humano tiene una reacción cruzada a AG1 y viceversa. Esta reacción cruzada entre las secuencias humanas y de ratón demuestra un mecanismo posible de autoinmunidad, y es probable que las células B sean las causantes de la enfermedad en este modelo.

Respuestas inmunes en pacientes con espondilitis anquilosante

La participación de respuestas celulares inmunes en pacientes con EA, contra proteoglicanos, se han descrito en 1988. Líneas y clones de células T específicas contra proteoglicanos se han aislado en sangre periférica de 3 pacientes con EA. Estas células son CD4+ y altamente específicas contra proteoglicanos humanos pero no bovino o de rata²⁵. Recientemente se ha demostrado una respuesta específica de células CD4+ frente a la región AG1 (la proteína entera y péptidos específicos) del agregano en pacientes con EA²⁶. Estas respuestas se encuentran en células aisladas del líquido sinovial y de sangre periférica, aunque también en la artritis reumatoide (tabla 1). Estas mismas respuestas, en sangre periférica, se han demostrado con células CD8+ frente a la región AG1 en pacientes con EA y artritis reumatoide; en este caso la respuesta no está restringida por el HLA-B27²⁷.

Los mismos autores, testando una batería de péptidos derivados del cartílago humano y la entesis, han demostrado una respuesta de células T CD8+ restringida por el HLA-B27 frente a un péptido derivado del colágeno tipo VI en pacientes con EA²⁸.

Los hallazgos descritos no permiten afirmar que la respuesta a estos antígenos sea primaria, pero sugieren la

relevancia de las moléculas derivadas del cartílago o de la entesis en la patogenia de la EA. Será importante identificar péptidos relevantes del agregano y del versicano o de otras estructuras como el LP, estudiar su homología con fragmentos bacterianos, determinar cuál es el papel del HLA-B27 en la presentación de éstos y su posible reconocimiento por las células CD8+.

Conclusiones

La entesis es una estructura frecuentemente afectada en las espondiloartritis, y puede tener una participación importante en su patogenia. Desde el punto de vista clínico la evaluación de la entesitis es compleja, sin embargo debe formar parte de la rutina clínica actual. El índice MASES es el más práctico en la evaluación de la entesitis en la espondilitis anquilosante y posiblemente pueda aplicarse en las distintas espondiloartritis. La RM es una técnica de imagen útil para la evaluación de las entesis, y es posible que la ecografía con *power-Doppler* permita evaluar las entesis de forma habitual. Los modelos animales de espondiloartritis sugieren la participación de componentes de la entesis o del cartílago en la patogenia de las espondiloartritis. Basándose en estos modelos, diversos proteoglicanos presentes en las entesis podrían ser los blancos de la respuesta autoinmune en las espondiloartritis. El papel que desempeña el HLA-B27 y su participación en la presentación de péptidos derivados de estas moléculas precisan de la realización de estudios futuros para determinar cuál es su papel real en la patogenia de las espondiloartritis.

Bibliografía

1. Francois RJ, Braun J, Khan MA. Entheses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13:255-64.
2. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1971;30:213-23.
3. Claudepierre P, Voisin MC. The entheses: histology, pathology, and pathophysiology. *Joint Bone Spine.* 2005;72:32-7.
4. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J Anat.* 2001;199:503-26.
5. Benjamin M, Moriggl B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The enthesis organ concept. Why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3306-13.
6. Braun J, Khan MA, Sieper J. Enthesitis and ankylosis in spondyloarthropathy: what is the target of the immune response? *Ann Rheum Dis.* 2000;59:985-94.
7. Poole R. Biochemical/immunological biomarkers of osteoarthritis: utility for prediction of incident or progressive osteoarthritis. *Rheum Dis Clin Am.* 2003;29:803-18.
8. Mander M, Simpson J, Mc Lellan A, Walker D, Goodcare J, Dick WC. Studies with an enthesis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1987;46:197-202.
9. Dorenbosch L, Spoorenberg A, Tubergen A, Landewe R, Van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *An Rheum Dis.* 2003;62:127-32.
10. McGonagle D. Diagnosis and treatment of enthesitis. *Rheum Dis Clin Am.* 2003;29:549-60.
11. Levine D, Forbat S, Saifuddin A. MRI of the axial skeletal manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Radiol.* 2004;59:400-13.
12. Hermann K, Althooff C, Scheneider U, Zuhlsdorf S, Lembcke A, Hamm B, et al. Spinal changes in patients with spondyloarthritides: comparison of MR imaging and radiographic appearances. *Radiographics.* 2005;25:559-69.
13. D'Agostino M, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondyloarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum.* 2003;48:523-33.
14. Bywaters EGL. Pathology of the spondyloarthropathies. En: Calin A, editor. *Spondyloarthropathies.* London: Grunne and Stratton; 1984. p. 43-68.
15. Francois RJ, Gardner DL, Degraeve EJ, Bywaters EG. Histopathology evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely an enthesitis. *Arthritis Rheum.* 2000;2011-24.
16. Laloux L, Voisin MC, Allain J, Martin N, Kerboull L, Chevalier X, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;60:316-21.
17. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Hawkey P, Hershaw K, et al. Histological assessment of early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:534-7.
18. Zhang Y, Shi S, Ciurli C, Poole A. Animal models of ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2002;4:507-12.
19. Zhang Y. Animal models of inflammatory spinal and sacroiliac joint diseases. *Rheum Dis Clin Am.* 2003;29:631-45.
20. Leroux JY, Guerassimov A, Cartman A, Delaunay N, Webber C, Rosenberg L, et al. Immunity to the G1 globular domain of the cartilage proteoglycan aggrecan can induce inflammatory erosive polyarthritis and spondylitis in BALB/c mice but immunity to G1 is inhibited by covalently bound keratan sulfate in vitro and in vivo. *J Clin Invest.* 1996;97:621-32.
21. Bárdos T, Szabo Z, Czipri M, Vermes C, Tunyogi-Csapo M, Urban R, et al. A longitudinal study on an autoimmune murine model of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* Published online first January 7 2005; 10.1136/ard.2004.029710.
22. Buzas E, Brennan FR, Mikecz K, Garzo M, Negroiu G, Hollo K, et al. A proteoglycan (aggrecan)-specific T cell hybridoma induces arthritis in Balb/c mice. *J Immunol.* 1995;155:2679-87.
23. Kuon W, Khune M, Bush D, Atagunduz P, Seipel M, Wu P, et al. Identification of novel human aggrecan t cell epitopes in HLA-B27 transgenic mice associated with spondyloarthropathy. *J Immunol.* 2004;173:4859-66.
24. Shi S, Ciurli C, Cartman A, Piodoux I, Poole R, Zhang Y. Experimental immunity to the G1 domain of the proteoglycan versican induces spondylitis and sacroiliitis, of a kind seen in human spondyloarthropathies. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2903-15.
25. Mikecz K, Glant T, Baron M, Poole R. Isolation of proteoglycan-specific T lymphocytes from patients with ankylosing spondylitis. *Cell Immunol.* 1988;112:55-63.
26. Zou J, Zhang Y, Thiel A, Rudwaleit M, Shi S-L, Radbruch A, et al. Predominant cellular immune response to the cartilage autoantigenic G1 aggrecan in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2003;42:846-55.
27. Zou J, Appel H, Rudwaleit M, Thiel A, Sieper J. Analysis of the CD8+ T cell response to the G1 domain of aggrecan in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:722-9.
28. Atagunduz P, Appel H, Kuon W, Wu P, Thiel A, Kloetzel P, et al. HLA-B27 restricted CD8+ T cell response to cartilage derived self peptides in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:892-901.