



Biopatología de la membrana sinovial en la artritis psoriásica

Juan D. Cañete

Unidad de Artritis, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de diciembre de 2011
Aceptado el 15 de diciembre de 2011
On-line el 7 de febrero de 2012

Palabras clave:

Artritis psoriásica
Interleucina 17
Mastocitos
Sinovitis

Keywords:

Psoriatic arthritis
Interleukin 17
Mast cells
Synovitis

R E S U M E N

El estudio de la biopatología de la membrana sinovial en la artritis psoriásica ha identificado diferencias morfológicas, celulares y moleculares con respecto a la artritis reumatoide. A continuación, se revisan de forma general algunos procesos que son más característicos o tiene mayor intensidad en la artritis psoriásica, como los patrones vasculares, la angiogénesis y el papel de las células de la inmunidad innata. Se resalta con mayor detalle el hallazgo de que la interleucina (IL) 17, cuyo papel en su fisiopatología parece relevante, es producida mayoritariamente por mastocitos y neutrófilos en diferentes tejidos diana de la artritis psoriásica, como la sinovial, la piel y las articulaciones axiales.

Por otro lado, entender la complejidad que entraña el estudio de la fisiopatología de la sinovitis psoriásica, con múltiples interacciones entre células y moléculas que pueden variar según el fenotipo y la fase de la enfermedad en cada paciente, exige un abordaje metodológico también complejo.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Biopathology of the synovial membrane in psoriatic arthritis

A B S T R A C T

The study of the pathobiology of the synovium in psoriatic arthritis has identified morphological, cellular and molecular differences from rheumatoid arthritis. Here we review some processes that are more characteristic or have greater intensity in psoriatic arthritis, such as vascular patterns, angiogenesis and the role of the innate immune cells. We highlight in detail the finding that interleukin (IL) 17, whose role in the pathophysiology appears relevant, is produced mainly by mast cells and neutrophils in different target tissues of psoriatic arthritis, as well as the synovium, skin and axial joints.

On the other hand, we try to understand the complexity of the study of the pathophysiology of psoriatic synovitis, which presents multiple interactions between cells and molecules that can vary depending on the phenotype and the stage of the disease in each patient and requires a complex methodological approach.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria crónica mediada por el sistema inmunitario que afecta al sistema musculoesquelético, se asocia con psoriasis, y puede producir lesiones en el cartílago y el hueso articulares, con la consiguiente discapacidad funcional y la reducción en la calidad de vida. La APs pertenece al concepto de las espondiloartritis, que engloba un conjunto de enfermedades inflamatorias que comparten características inmunogenéticas, clínicas y radiológicas: espondilitis anquilosante, artritis reactivas, espondiloartritis indiferenciadas, artritis asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal y APs¹.

La APs es clínicamente muy heterogénea, con formas caracterizadas por poliartritis u oligoartritis, combinadas o no con espondiloartritis axial, artritis de interfalángicas distales y, más raramente, con artritis mutilante. Otras manifestaciones musculoesqueléticas extrarticulares típicas de la APs son la dactilitis y la entesitis. Además de la psoriasis, la onicopatía psoriásica, la uveítis y la inflamación intestinal suelen afectar a estos pacientes¹.

Aunque la forma poliarticular de la APs puede confundirse en ocasiones con la artritis reumatoide (AR), estas dos enfermedades presentan grandes diferencias. Respecto de la genética, la APs se asocia, aparte de a genes HLA clase I, a genes de citocinas o sus receptores (IL-12, IL-23, IL-23R), que son relevantes en la inmunidad innata². En cambio, la AR se asocia fundamentalmente a genes que son cruciales en la respuesta inmunitaria adaptativa, como HLA clase II (DR4, epítipo compartido), PTPN22 y CTL4³.

Correo electrónico: jcanete@clinic.ub.es

Consecuentemente, la AR se asocia a autoanticuerpos como el factor reumatoide y los anticuerpos antipéptidos o proteínas citrulinadas (ACPA), mientras no es así en la APs.

La incidencia en la APs es similar entre ambos sexos, mientras en la AR hay un claro predominio femenino. La afectación del hueso es más compleja en APs, combinando erosión y neoformación ósea. Como en otras espondiloartritis, los factores tisulares locales tienen más relevancia en la fisiopatología de la APs (traumatismos como desencadenante, fenómeno de Koebner, etc.) que en la de la AR. Por último, los porcentajes de respuesta EULAR y de remisión con los antagonistas del TNF- α son más elevados en la APs que en la AR⁴. Por todo lo anterior, se ha propuesto que la APs sería una enfermedad con un componente más autoinflamatorio, mientras que la AR tendría un componente más autoinmunitario⁵.

¿Por qué estudiar la membrana sinovial?

Puesto que la membrana sinovial (MS) es el tejido diana en la artritis, su estudio podría proporcionar datos morfológicos, celulares o moleculares relevantes para el diagnóstico diferencial, para obtener biomarcadores de progresión radiológica o de respuesta al tratamiento entre distintos tipos de artritis o entre distintos fenotipos clínicos de AR o APs, o bien para identificar nuevas dianas terapéuticas⁶. Se asumiría así la hipótesis de que diferentes entidades o fenotipos clínicos caracterizados por artritis crónica tienen una biopatología sinovial distinta e identificable. Aunque los análisis histopatológicos que comparan los tejidos sinoviales de la APs con los de la AR han identificado diferencias cuantitativas que pueden ser de ayuda potencial para la clasificación diagnóstica de pacientes con artritis indiferenciada, la APs y la AR parecen compartir unas características histopatológicas básicas y no existen hallazgos patognomónicos que las diferencien⁷.

Respecto de la patogenia de la APs, se ha propuesto que el complejo sinovio-entesítico tiene importancia fisiopatológica en aquellas regiones en que existe una estrecha relación entre la entesis y la articulación⁸. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con APs tienen una sinovitis oligoartricular o poliarticular, por lo que los estudios se han llevado a cabo en MS de pacientes con oligoartritis o poliartrosis, generalmente comparando sus hallazgos con los de la AR.

Estudios macroscópicos de la membrana sinovial

La artroscopia reumatológica es una técnica que permite a los reumatólogos la visión directa, y con una calidad de imagen excepcional, de la MS en articulaciones grandes y pequeñas, de forma segura y bien tolerada.

Al margen de su valor terapéutico (lavado articular), la artroscopia es imprescindible para estudiar las características macroscópicas de la MS, establecer correlaciones clínicas y obtener tejido sinovial representativo.

Los estudios funcionales, inmunohistoquímicos y de biología molecular de tales muestras nos permitirán conocer la fisiopatología sinovial, ya desde las etapas más tempranas de la artritis⁹.

En un trabajo pionero realizado con esta técnica, se observó que la morfología de los vasos sinoviales era diferente entre la APs y la AR. La mayoría de los pacientes con APs tenían vellosidades sinoviales caracterizadas por un patrón vascular con vasos densos y morfología tortuosa, mientras la mayoría de los pacientes con AR tenían vellosidades con vasos rectos y ramificados. Estos pacientes tenían artritis de inicio reciente y no estaban tratados con FAME ni con corticoides¹⁰. Estudios posteriores confirmaron el patrón vascular característico de la APs, que es similar al de los vasos del lecho ungual de los pacientes con psoriasis, pero encontraron

ciertas discrepancias en cuanto a la prevalencia del patrón recto y ramificado en la AR^{11,12}.

¿Podrían estos patrones ser utilizados como criterio diagnóstico en una artritis indiferenciada? No hay estudios prospectivos que apoyen su utilización clínica, pero, basándonos en nuestra larga experiencia¹¹, creemos que pueden ser útiles, junto con el estudio del infiltrado celular sinovial⁷, para orientar el diagnóstico de una artritis indiferenciada. Por otro lado, los patrones vasculares tortuosos y densos característicos de la APs desde su inicio remarcan la importancia fisiopatológica que la proliferación vascular (angiogénesis) tiene en esta enfermedad.

Estudios histopatológicos de la membrana sinovial en la artritis psoriásica

La MS normal es una capa fina y transparente que tapiza por dentro la cápsula articular y está en contacto con el líquido sinovial. La zona en contacto con el líquido sinovial se denomina capa de revestimiento (*lining*) y está compuesta por una o dos capas de células dispuestas de forma laxa: sinoviocitos fibroblastos y macrófagos. Inmediatamente por debajo se halla el estroma (*sublining*); se trata de un tejido laxo con algunos vasos, mastocitos y macrófagos, que se extiende hasta la cápsula.

Cuando se inflama la MS (sinovitis) se produce un crecimiento del revestimiento y del estroma de la MS formando las vellosidades sinoviales (hipertrofia sinovial), de manera similar a como lo hacen los mesotelios inflamados. El revestimiento aumenta sus capas celulares debido fundamentalmente a la reducción de la apoptosis de los sinoviocitos fibroblastos y a la infiltración de macrófagos desde el torrente sanguíneo. Por otra parte, en el estroma se produce un marcado aumento de los vasos y de la celularidad debido a su infiltración por leucocitos (neutrófilos, macrófagos, linfocitos T y B, y células plasmáticas) provenientes del torrente sanguíneo.

A diferencia de lo que ocurre con la inflamación de otros tejidos u órganos con una estructura definida, como el hígado y el riñón, en los cuales el estudio histopatológico suele aportar claves diagnósticas, en la MS inflamada siempre aparecen los mismos tipos celulares, independientemente del origen de la sinovitis, pues no hay cambios celulares patognomónicos que orienten a un diagnóstico («sinovitis crónica inespecífica»). Así, las diferencias histopatológicas entre APs y AR son cuantitativas y no cualitativas. Si además tenemos en cuanto la enorme variabilidad que existe en el infiltrado sinovial entre diferentes pacientes con una misma enfermedad, es muy difícil que podamos alcanzar un diagnóstico en un paciente concreto basándonos solo en el estudio de su tejido sinovial¹³.

Sin embargo, para abordar el estudio comparativo de la sinovitis es útil ordenar los hallazgos según las características histopatológicas que caracterizan la «arquitectura» de la MS inflamada: hiperplasia del revestimiento, neoangiogénesis y agregados o folículos linfoides, así como la estirpe celular: células estromales (sinoviocitos fibroblastos [SF] y endotelio), células de la inmunidad adaptativa (linfocitos T, B y células plasmáticas) y células de la inmunidad innata (macrófagos, neutrófilos y mastocitos). También es importante tener en cuenta los mediadores de la inflamación y la remodelación ósea que se expresan en la sinovitis de la APs.

El revestimiento

Diferentes estudios han demostrado que en la AR existe mayor hipertrofia del revestimiento, con mayor número de SF y macrófagos que en la APs^{14,15}. Esto podría deberse a que los SF de la AR proliferan más o sufren menos apoptosis que los de la APs, aunque carecemos de estudios comparando la función de ambas poblaciones. Además, dichos estudios no emparejan los pacientes con AR y APs de acuerdo con el tiempo de evolución, la actividad de la

enfermedad y el tratamiento recibido, que son variables que pueden influir en el grosor del revestimiento y en otras características de la sinovitis.

Angiogénesis

La neoangiogénesis es la formación de nuevos vasos a partir de los preexistentes. Se trata de un fenómeno necesario para la inflamación tisular y el crecimiento tumoral. Como hemos comentado, en la APs los vasos de la MS son más marcados y más densos que en la AR, ya desde el inicio de la enfermedad, y se ha demostrado que ciertos moduladores de la angiogénesis, como las metaloproteasas (MMP) MMP-2 y MMP-9, así como el factor de crecimiento vaso-vascular (VEGF) y la angiopoietina (ang)-2, se expresan en APs más intensamente que en la AR^{16,17}. Además, diferentes estudios han demostrado que un mecanismo de acción de las terapias anti-TNF- α en la APs es la reducción de la angiogénesis^{18,19}.

Linfoneogénesis

Los linfocitos que infiltran la MS pueden disponerse alrededor de los vasos hasta formar folículos o agregados maduros, o pueden aparecer más o menos dispersos. Los agregados maduros tienen más de 6 capas de linfocitos y los vasos en torno a los que se sitúan expresan adresasinas de ganglios periféricos, que son típicas de las vénulas endoteliales altas y permiten la entrada de linfocitos y su acumulación de forma compartimentalizada, es decir, con la segregación de linfocitos T y B. Este proceso se acompaña de la expresión de determinadas citocinas y quimiocinas, como CXCL13, CCL19, CXCL12, linfotóxina beta, y recapitula los fenómenos que tienen lugar en ganglios periféricos, por lo que se ha denominado linfoneogénesis (LN) ectópica o sinovial. En la MS de AR se había demostrado la existencia de LN sinovial y se propuso que era el asiento de la respuesta inmunitaria adaptativa local con la consiguiente diferenciación de células B en células plasmáticas productoras de autoanticuerpos. La LN sinovial está presente en alrededor del 20-50% de los pacientes con AR, dependiendo de la definición que se utilice. Sin embargo, hasta ahora no se ha demostrado la asociación entre ACPA en suero o líquido sinovial y LN sinovial²⁰.

Un estudio demostró que células B de MS de AR humana producían ACPA tras su injerto en un ratón con inmunodeficiencia combinada severa (sin células B ni T), sugiriendo que en la MS de AR existen centros germinales en los que tiene lugar la diferenciación de células B en células plasmáticas productoras de autoanticuerpos²¹.

La presencia de LN se ha asociado a proteína C-reactiva más elevada²² o enfermedad refractaria²³. Estas diferencias entre estudios pueden atribuirse, al menos parcialmente, a las diferencias en la definición de LN²⁴.

Recientemente, también se ha descrito este fenómeno en alrededor del 40% de los pacientes con APs y los resultados, basados en una pequeña serie, sugieren que la LN es una característica individual (suele coincidir en diferentes articulaciones del mismo paciente) y que cuando desaparece tras el tratamiento con antagonistas del TNF- α suele acompañarse de una respuesta clínica excelente y duradera. Sin embargo, el hallazgo de LN en la APs resulta inesperado, por la ausencia de autoanticuerpos en esta enfermedad²⁵.

Al margen de su potencial para inducir respuestas humorales locales, la LN podría resultar en un patrón diferente de citocinas derivadas de células T y B que pudieran tener consecuencias patogénicas para los pacientes con estas formaciones sinoviales. Sin embargo, para conocer el significado clínico de la LN requerimos estudios prospectivos con artritis de inicio y con una definición rigurosa de LN, que incluya las células B y la presencia de vénulas endoteliales altas.

Células del estroma

A diferencia de la AR, no existen estudios sobre el transcriptoma, los cambios epigenéticos o la función de los fibroblastos en APs. Es necesario conocer si existen diferencias en estas células entre APs y AR porque, en caso afirmativo, podrían explicar el distinto comportamiento que tienen estos dos tipos de sinovitis crónica. De hecho los fibroblastos tienen un papel relevante tanto en la persistencia como en la agresividad de la sinovitis, pues responden a diferentes mediadores proinflamatorios produciendo citocinas como TNF, IL-6, IL-8 y metaloproteasas. Producen quimiocinas que atraen linfocitos y pueden desarrollar un fenotipo invasivo que constituyen el frente invasivo de la sinovial en el hueso articular (pannus)²⁶. Un reciente estudio inmunohistoquímico ha identificado por primera vez los fibroblastos sinoviales del revestimiento y del estroma en la AR y su respuesta al tratamiento anti-TNF- α . Los fibroblastos parecen tener una dinámica distinta durante la evolución de la AR: los del revestimiento aumentan con la actividad de la enfermedad y se reducen parcialmente tras el tratamiento, mientras que los fibroblastos del estroma disminuyen con la duración de la enfermedad y no se alteran significativamente con el tratamiento anti-TNF- α ²⁷.

También se ha demostrado que en la sinovitis crónica aumentan los vasos inmaduros (los que carecen de pericitos), un reflejo de la angiogénesis, y este aumento se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Cuando los pacientes se tratan con anti-TNF y tienen una buena respuesta clínica, los vasos inmaduros se reducen significativamente. Sin embargo, paralelamente al aumento de vasos inmaduros en la AR se produce un gran aumento de vasos maduros (recubiertos por pericitos), que no se modifica significativamente tras el tratamiento eficaz con anti-TNF- α . Aunque el tratamiento anti-TNF- α tiene un efecto antiangiogénico, con reducción del VEGF y de los vasos inmaduros, no tiene efecto sobre los vasos maduros²⁸.

La persistencia de un aumento de fibroblastos sinoviales y de vasos maduros después de la desaparición de la mayor parte del infiltrado sinovial, coincidiendo con una respuesta clínica óptima, podría reflejar que la sinovitis no está curada y que las alteraciones del estroma residuales pueden ser el terreno sobre el que broten nuevos episodios de sinovitis.

Células de la inmunidad innata

Los macrófagos son una población celular abundante y funcionalmente relevante en la sinovitis. Son productores importantes de citocinas (TNF, IL-6, IL-8, IL-23, etc.), metaloproteasas y otros mediadores responsables de la inflamación y destrucción articular. Se ha demostrado que los macrófagos sinoviales CD68+ se correlacionan con la actividad de la enfermedad y con la progresión radiográfica en la AR. Además, su reducción se correlaciona con la mejoría clínica tras el tratamiento eficaz con diferentes fármacos activos pero no con los ineficaces ni con el placebo²⁹. Un pequeño estudio que compara macrófagos CD68+ en AR y APs observa que, a diferencia de lo que se observó en AR, los macrófagos en la APs no se asocian a enfermedad erosiva³⁰.

Los polimorfonucleares neutrófilos y los macrófagos CD163+ están incrementados en la sinovitis de las espondiloartritis, incluida la APs, respecto de la AR; su número se correlaciona con la actividad de la enfermedad y disminuye rápida y significativamente tras el tratamiento efectivo con antagonistas del TNF- α . Por ello, se han propuesto como biomarcadores de respuesta a la terapia en las espondiloartritis³¹.

Respecto de los macrófagos sinoviales, en espondiloartritis, incluida la APs, se ha comunicado una reducción selectiva de mediadores proinflamatorios producidos y secretados principalmente por macrófagos M1 proinflamatorios (TNF, IL-1 α o IL-17), pero no se han encontrado diferencias con AR en los mediadores producidos por macrófagos M2 antiinflamatorios (IL-10)³².

Los macrófagos CD163+ son macrófagos tipo M2. CD163 es una glucoproteína de superficie celular de la familia de receptores *scavenger* ricos en cisteína del grupo B: receptor para complejos hemoglobina-haptoglobina (Hb-Hp). Cuando se secreta el CD163 soluble en la articulación reduce la activación y proliferación linfocitaria (antiinflamatorio), correlacionándose su concentración con la dificultad para la activación de células T *in situ*, lo que sugiere que los linfocitos T no tienen un papel primario en la sinovitis de las espondiloartritis. Aunque la unión por entrecruzamiento del receptor CD163 resulta en la producción de citocinas proinflamatorias, como IL-1b, IL-6 e IFN- γ , la unión de su ligando natural (complejos Hb-Hp) induce factores anti-inflamatorios en vez de citocinas proinflamatorias³³.

Apoyando el papel relevante que las células de la inmunidad innata tienen en la sinovitis de las espondiloartritis, incluida la APs, recientemente se ha descrito un aumento de mastocitos en estas enfermedades. Los mastocitos son centinelas de la piel y mucosa intestinal y están presentes también en otros tejidos, incluida la MS. Pueden ser activados por inmunoglobulina que se unen de forma entrecruzada a los receptores Fc, por complemento (C5 y C3) y por ligandos de *toll-like receptors* (TLR) y *stem cell factor* (SCF). Cuando se activan producen o secretan una amplia variedad de mediadores que contribuyen a la defensa inmunitaria y a la inflamación, como proteasas, histamina, prostaglandinas, leucotrienos, factores de crecimiento, como PDGF, bFGF y VEGF, y citocinas, como TNF, IL-6 e IL-8. Por ello son importantes en la angiogénesis, la modulación de la permeabilidad vascular, la activación endotelial con expresión de moléculas de adhesión, el reclutamiento de leucocitos y la activación de las células residentes del estroma.

Con este potencial inflamatorio, no es extraño que sean mucho más abundantes en la sinovial de AR que en sanos³⁴.

En un estudio reciente demostramos que los mastocitos (CD-117+) son más abundantes en la sinovitis de la APs que en el síndrome de Behçet, ya desde el inicio de estas enfermedades y sin estar expuestos a FAME o corticoides³⁵.

Los mastocitos sinoviales son los productores más importantes de interleucina 17 en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica

Recientemente, se ha confirmado que existe un aumento de mastocitos en la sinovial de las espondiloartritis, incluida la APs, respecto de la AR, tanto en la artritis de inicio como establecida³⁶.

Al analizar las causas potenciales de este incremento selectivo de mastocitos, en dicho estudio no se encontraron diferencias respecto de la AR en la concentración en líquido sinovial de SCF (ligando de CD117 o *c-kit*), que es un mediador clave de la quimiotaxis, diferenciación, supervivencia y proliferación de mastocitos. Tampoco se hallaron diferencias en IL-3 (factor importante para la supervivencia de mastocitos) ni en IL-33 (factor de supervivencia y activación de mastocitos), pero su receptor señuelo ST2 estaba significativamente disminuido respecto de la AR, lo que podría sugerir que la IL-33 podría ser más activa en la espondiloartritis que en la AR. Por último, no se encontraron diferencias en los productos de degranulación de mastocitos (triptasa e histamina) entre espondiloartritis y AR.

Confirmando un trabajo previo en AR³⁷, en este estudio se encontró que los mastocitos y los neutrófilos, pero no las células T CD3+ o Th17, eran los productores más importantes de IL-17. Además, los cultivos de estos mastocitos de APs secretaron más IL-17 que los mastocitos de AR.

Tras 12 semanas de terapia anti-TNF no disminuyó el número de mastocitos, pero sí el número de células que expresaban IL-17, reflejando la reducción de neutrófilos IL-17+ y el enriquecimiento relativo de mastocitos-IL-17+ en la sinovial. Por lo tanto, la terapia anti-TNF no reduce los mastocitos ni la IL-17 que estos producen.

Sin embargo, el imatinib, inhibidor de la quinasa *c-kit* de mastocitos, redujo la producción de IL-17³⁶.

Paralelamente a estos hallazgos en MS de articulaciones periféricas, han aparecido otros estudios que sustentan la hipótesis de la relevancia de las células de la inmunidad innata en diferentes tejidos diana de las espondiloartritis. Así se ha demostrado que en biopsias de psoriasis en placas, los mastocitos y, en menor proporción, los neutrófilos son los responsables de la producción de IL-17³⁸. Por último, un análisis histológico de las articulaciones zigoapofisarias de pacientes con espondiloartritis anquilosante demuestra claramente que los neutrófilos CD15+ y células mieloides mieloperoxidasa positivas, pero no células T clásicas, son la fuente principal de IL-17 en la medula ósea inflamada³⁹.

Aunque falta definir qué vías de activación y producción de IL-17 predominan en estos mastocitos sinoviales y qué otras citocinas producen estas células, estos hallazgos ponen por primera vez los mastocitos en la escena de la fisiopatología sinovial de las espondiloartritis, incluida la APs, y los identifica como una potencial diana terapéutica en estas enfermedades⁴⁰.

Citocinas y remodelado óseo en la sinovitis psoriásica

Diferentes estudios han demostrado la expresión de TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e IL-23 en la sinovitis psoriásica, aunque no hay estudios sobre la relación de estas citocinas con la actividad de la enfermedad. Como se ha comentado previamente, la IL-17 tiene una alta expresión en la sinovitis de la APs, lo que tiene cierta lógica puesto que la IL-17 está relacionada con la infiltración por neutrófilos. Aunque sabemos que estas y otras citocinas forman parte de una cascada proinflamatoria que sostiene la inflamación y, a través de la osteoclastogénesis y la expresión de diferentes metaloproteasas y otras enzimas proteolíticas, la destrucción articular, no sabemos qué células y qué citocinas son las últimas responsables de dicha inflamación. Sin embargo, dada la excelente respuesta que tienen estos pacientes a los antagonistas del TNF- α , esta citocina parece tener un papel relevante en la fisiopatología de la APs, incluso más del que tiene en la AR⁴¹.

La expresión de RANKL y OPG y el mecanismo de destrucción ósea no difieren entre la sinovitis psoriásica y la reumatoide. No se han hecho estudios en las entesis, donde deben existir diferencias respecto de la sinovial en la expresión de mediadores del remodelado óseo⁴².

Conclusiones

El estudio de la sinovial de la APs ha mejorado nuestro conocimiento sobre la fisiopatología de esta enfermedad y puede mejorar nuestras capacidades diagnósticas, terapéuticas y pronósticas en un futuro cercano. En esta enfermedad las células de la inmunidad innata, incluido ahora también el mastocito, parecen tener un papel relevante en comparación con la AR. Además, estas células son las que producen la mayor parte de IL-17 que se expresa en la sinovial y estos hallazgos abren nuevas vías fisiopatológicas que deben explorarse a nivel celular y molecular y que pueden orientar nuevas estrategias terapéuticas en la APs.

Sin embargo, la enorme variabilidad o heterogeneidad que existe entre el tejido sinovial de diferentes pacientes y la falta de marcadores patognomónicos aconsejan estudiar la sinovitis a través de diferentes abordajes metodológicos, como *microarrays*, reacción en cadena de la polimerasa y estudios funcionales celulares, con el objetivo de capturar la multiplicidad de vías celulares y moleculares que conforman el fenotipo artritis psoriásica en diferentes pacientes o en diferentes fases de la enfermedad.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Fitzgerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:214.
- O'Rielly DD, Rahman P. Genetics of susceptibility and treatment response in psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;71:8–32.
- Plenge RM. Rheumatoid arthritis genetics: 2009 update. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11:351–6.
- Saber TP, Ng CT, Renard G, Lynch BM, Pontifex E, Walsh CA, et al. Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted? *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R94.
- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006;3:e297.
- Bugatti S, Manzo A, Bombardieri M, Vitolo B, Humby F, Kelly S, et al. Synovial tissue heterogeneity and peripheral blood biomarkers. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:440–8.
- Kruihof E, Baeten D, De Rycke L, Vandooren B, Foell D, Roth J, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R569–80.
- McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, Benjamin M. The concept of a synovio-entheseal complex and its implications for understanding understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2482–91.
- Cañete JD. Sinovitis psoriásica: implicaciones patogénicas y terapéuticas. *Reumatol Clin*. 2005;1:218–22.
- Reece R, Cañete JD, Parson WJ, Emery P, Veale DJ. Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1481–4.
- Cañete JD, Rodríguez JR, Salvador GS, Gómez A, Muñoz-Gómez J, Sanmartí R. Diagnostic usefulness of synovial vascular morphology in chronic arthritis. A systematic survey of 100 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;32:378–87.
- Baeten D, Demetter P, Cuvelier C, Van Den Bosch F, Kruihof E, Van Damme N, et al. Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:945–53.
- Fassbender HG. Pathology and pathobiology of rheumatic diseases. 2.^a ed. Berlín: Springer Verlag; 2002. p. 1–7.
- Veale D, Yanni G, Rogers S, Barnes L, Bresnihan B, Fitzgerald O. Reduced synovial membrane macrophage numbers, ELAM-1 expression, and lining layer hyperplasia in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1993;36:89.
- Danning CL, Illei GG, Hitchon C, Greer MR, Boumpas DT, McInnes IB. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappaB p65 expression in synovial membrane and skin of patient with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1244–56.
- Fraser A, Fearon U, Reece R, Emery P, Veale DJ. Matrix metalloproteinase 9, apoptosis, and vascular morphology in early arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2024–8.
- Fearon U, Griosios K, Fraser A, Reece R, Emery P, Jones PF, et al. Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30:260–8.
- Cañete JD, Pablos JL, Sanmartí R, Mallofre C, Marsal S, Maymo J, et al. Antiangiogenic effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1636–41.
- Goedkoop AY, Kraan MC, Picavet DJ, De Rie MA, Teunissen MB, Bos JD, et al. Deactivation of endothelium and reduction in angiogenesis in psoriatic skin and synovium by low dose infliximab therapy in combination with stable methotrexate therapy: a prospective single-centre study. *Arthritis Res Ther*. 2004;6:R326–34.
- Cantaert T, Kolln J, Timmer T, Van der Pouw Kraan TC, Vandooren B, Thurlings RM, et al. B lymphocyte autoimmunity in rheumatoid synovitis is independent of ectopic lymphoid neogenesis. *J Immunol*. 2008;181:785–94.
- Humby F, Bombardieri M, Manzo A, Kelly S, Blades MC, Kirkham B, et al. Ectopic lymphoid structures support ongoing production of class-switched autoantibodies in rheumatoid synovium. *PLoS Med*. 2009;6:e1.
- Thurlings RM, Wijbrandts CA, Mebius RE, Cantaert T, Dinant HJ, Van der Pouw-Kraan TC, et al. Synovial lymphoid neogenesis does not define a specific clinical rheumatoid arthritis phenotype. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1582–9.
- Cañete JD, Celis R, Moll C, Izquierdo E, Marsal S, Sanmartí R, et al. Clinical significance of synovial lymphoid neogenesis and its reversal after anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:751–6.
- Cañete JD, Pablos JL. Lymphoid aggregation is not lymphoid neogenesis: comment on the article by Klaasen et al. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2825–6.
- Cañete JD, Santiago B, Cantaert T, Sanmartí R, Palacin A, Celis R, et al. Ectopic lymphoid neogenesis in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:720–6.
- Del Rey MJ, Usategui A, Izquierdo E, Cañete JD, Blanco FJ, Criado G, et al. Transcriptome analysis reveals specific changes in osteoarthritis synovial fibroblasts. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:275–80.
- Izquierdo E, Cañete JD, Celis R, Del Rey MJ, Usategui A, Marsal S, et al. Synovial fibroblast hyperplasia in rheumatoid arthritis: clinicopathologic correlations and partial reversal by anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2575–83.
- Izquierdo E, Cañete JD, Celis R, Santiago B, Usategui A, Sanmartí R, et al. Immature blood vessels in rheumatoid synovium are selectively depleted in response to anti-TNF therapy. *PLoS One*. 2009;4:e8131.
- Baeten D, Houbiers J, Kruihof E, Vandooren B, Van den Bosch F, Boots AM, et al. Synovial inflammation does not change in the absence of effective treatment: implications for the use of synovial histopathology as biomarker in early phase clinical trials in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:990–7.
- Salvador G, Sanmartí R, García-Peiró A, Rodríguez-Cros JR, Muñoz-Gómez J, Cañete JD. p53 expression in rheumatoid and psoriatic arthritis synovial tissue and association with joint damage. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:183–7.
- Kruihof E, De Rycke L, Vandooren B, De Keyser F, Fitzgerald O, McInnes I, et al. Identification of synovial biomarkers of response to experimental treatment in early-phase clinical trials in spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1795–804.
- Vandooren B, Noordenbos T, Ambarus C, Krausz S, Cantaert T, Yeremenko N, et al. Absence of a classically activated macrophage cytokine signature in peripheral spondylarthritis, including psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:966–75.
- Baeten D, Møller HJ, Delanghe J, Veys EM, Moestrup SK, De Keyser F. Association of CD163+ macrophages and local production of soluble CD163 with decreased lymphocyte activation in spondylarthritis synovitis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1611–20.
- Sigal LH. Basic science for the clinician 53: mast cells. *J Clin Rheumatol*. 2011;17:395–400.
- Cañete JD, Celis R, Noordenbos T, Moll C, Gómez-Puerta JA, Pizcueta P, et al. Distinct synovial immunopathology in Behçet disease and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R17.
- Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, Van de Sande M, Tak PP, Cañete JD, et al. IL-17 positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondyloarthritides. *Arthritis Rheum*. 2012;64:99–109.
- Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, Reilly J, Kerr S, Leipe J, et al. Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium. *J Immunol*. 2010;184:3336–40.
- Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol*. 2011;187:490–500.
- Appel H, Maier R, Wu P, Scheer R, Hempfing A, Kayser R, et al. Analysis of IL-17+ cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R95.
- Yeremenko N, Baeten D. IL-17 in spondyloarthritis: is the T-party over? *Arthritis Res Ther*. 2011;13:115.
- Van Kuijk AW, Tak PP. Synovitis in psoriatic arthritis: immunohistochemistry, comparisons with rheumatoid arthritis, and effects of therapy. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:353–9.
- Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest*. 2003;111:821–31.