

Sociedad Española  
de Reumatología

# Reumatología Clínica SUPLEMENTOS

www.reumatologiaclinica.org



## Bases fisiopatológicas de la neoformación en las espondiloartritis

María del Carmen Castro Villegas\* y Eduardo Collantes-Estévez

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IBIMIC), Universidad de Córdoba, Córdoba, España

### RESUMEN

**Palabras clave:**  
Espondiloartritis  
Entesis  
Neoformación ósea  
Sindesmófito

Una de las características patogénicas de las espondiloartritis (EspA) es la neoformación ósea. Distintos estudios han puesto de manifiesto que el origen de este proceso está en las entesis, donde algunos factores desencadenantes, como el estrés biomecánico, en un individuo genéticamente predispuesto producirían una compleja cascada de señales que favorecería la vasodilatación local y la activación de células inmunocompetentes residentes. Estas, a su vez, provocarían una respuesta inflamatoria caracterizada por la secreción de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  e interleucina 17 (IL-17), entre otros, y reclutamiento de otras células inmunocompetentes. Además, se ha demostrado que la IL-17 y la IL-22 favorecen la proliferación de células madre mesenquimatosas del periostio perientésico, lo que lleva a la formación de hueso nuevo en la entesis. En las EspA, la formación de hueso nuevo es principalmente ortotópica (en continuidad con el hueso existente) y se origina a partir de la entesis y del periostio. Al parecer, la mayoría de la neoformación ósea se produce mediante osificación endocondral. En la osificación endocondral, las células progenitoras mesenquimatosas se diferencian en condrocitos, que construyen un «molde» de cartilago, en el cual las células progresivamente maduran y evolucionan hacia condrocitos hipertróficos. Esta matriz es invadida por vasos y precursores osteoblásticos que reemplazan progresivamente el modelo por hueso maduro.

© 2019 Sociedad Española de Reumatología. Todos los derechos reservados.

**Keywords:**  
Spondyloarthritis  
Enthesis  
Bone neoformation  
Syndesmophyte

### Physiopathological foundations of neoformation in spondyloarthritis

#### ABSTRACT

One of the pathogenic characteristics of spondyloarthritis (SpA) is bone neoformation. Several studies have revealed that this process originates in the entheses, in which triggering factors such as biomechanical stress in genetically predisposed individuals may produce a complex cascade of signals favouring local vasodilation and activation of resident immune cells. These in turn induce an inflammatory response characterised by secretion of TNF- $\alpha$  and IL-17 (among other substances) and recruitment of other immune cells. In addition, it has been demonstrated that IL-17 and IL-22 favour the proliferation of mesenchymal stem cells of the peri-enthesic periosteum, leading to the formation of new bone in the entheses. In SpA, new bone formation is mainly orthotopic (in continuity with existing bone) and arises from the entheses and periosteum. Most bone neoformation seems to occur through endochondral ossification. In this process, mesenchymal progenitor cells differentiate towards chondrocytes, which construct a cartilaginous "mould" in which the cells progressively mature and develop towards hypertrophic chondrocytes. This matrix is invaded by vessels and osteoblastic precursors that progressively replace the model with mature bone.

© 2019 Sociedad Española de Reumatología. All rights reserved.

### Introducción

Las espondiloartritis (EspA) son un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias crónicas que comparten, entre otras caracte-

rísticas, la expresión clínica y los hallazgos radiológicos. Se clasifican de acuerdo con los criterios de la Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) y en función de su expresión clínica. Si esta es predominantemente axial, se trata de una espondiloartritis axial (EspAax); si afecta a articulaciones o entesis, esta es una espondiloartritis periférica (EspAp), lo que además responde de manera muy congruente con la expresión fenotípica de la enfermedad<sup>1</sup>.

\*Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: mcasvi@yahoo.es (M.C. Castro Villegas).

## Mecanismos de inflamación en las espondiloartritis: respuesta inflamatoria

La fisiopatología de las EspA se caracteriza por presentar una respuesta inflamatoria original y distinta a la de otras artritis inflamatorias crónicas, con asiento preferente en la entesis y marcada tendencia a la fibrosis y la calcificación. La entesis desempeña un papel clave en la patogénesis de las EspA y existe evidencia de que es el órgano diana para la inflamación en la enfermedad<sup>2</sup>. En todos los subtipos de EspA hay, con diferentes grados de frecuencia y gravedad, entesitis o inflamación de las entesis como respuesta tisular anormal que conduce a remodelación osteoarticular y formación de hueso nuevo que puede provocar anquilosis (fig. 1). Los mecanismos para la puesta en marcha del proceso inflamatorio en las EspA<sup>3</sup> involucran a células residentes en las entesis (un subtipo de células T) y a moléculas inflamatorias (citocinas). Todo ello está desencadenado por la acción del medio ambiente (mayoritariamente, de origen infeccioso urogenital o gastrointestinal) o a la acción de fuerzas mecánicas (estrés biomecánico en entesis) sobre individuos genéticamente predispuestos (con el antígeno leucocitario humano B27 [HLA-B27] y otros).

### Entesis como órgano diana

La participación de las entesis en la patogenia de las EspA se produce tanto por el estrés biomecánico (tracción mecánica sobre las entesis) como por el efecto sobre las células residentes. Se ha demostrado que el estrés entesítico sobre el tendón de Aquiles de ratones DBA/1, que desarrollan artritis espontánea por sobreexpresión de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , por sus siglas en inglés)<sup>4</sup>, provoca osteoproliferación en la entesis, mientras que esta no se desarrolla en condiciones de descarga mecánica. Estudios histopatológicos en

seres humanos han demostrado una infiltración pronunciada de células inmunocompetentes innatas en la entesis, cuyo significado funcional ha sido demostrado en modelos de ratas transgénicas en relación con HLA-B27, que reproducen las principales características de una EspA humana, con inflamación, artritis y neoformación ósea, provocada por inmunización con activadores inmunitarios innatos<sup>5</sup>.

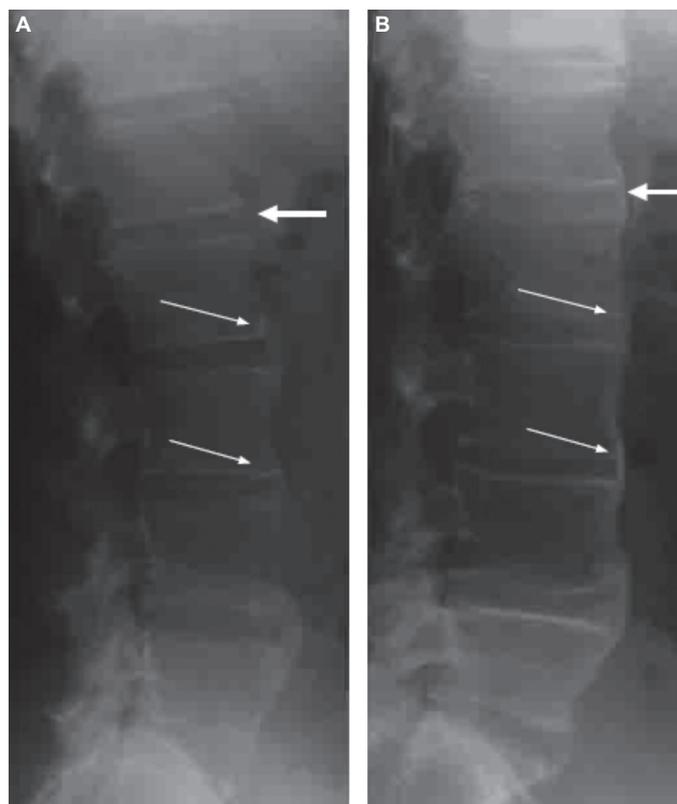
### Citocinas y respuesta inmunitaria en la patogénesis de la entesitis

McGonagle et al han propuesto un modelo de entesitis, como se presenta en la figura 2, que propone que, en condiciones de estrés mecánico o infeccioso, en un individuo genéticamente predispuesto, de forma secundaria a la estimulación mecánica, se libera prostaglandina E2 e interleucina 23 (IL-23), que favorecen la vasodilatación local y la activación de células inmunocompetentes residentes (células T $\gamma\delta$  y células innatas linfoides ILC de tipo 3), proceso que induce una respuesta inflamatoria caracterizada por la secreción de TNF- $\alpha$  e IL-17, y reclutamiento de otras células inmunocompetentes, como polimorfonucleares neutrófilos. Además, recientemente se ha demostrado que la IL-17 y la IL-22 favorecen la proliferación de células madre mesenquimatosas del periostio perientesítico, lo que genera la formación de hueso nuevo en la entesis<sup>6</sup>. Esta teoría ha sido apoyada a partir del trabajo de Sherlock et al<sup>7</sup> en un modelo murino de liberación continua de IL-23 en el contexto de una artritis inducida por colágeno, lo que demostró que la entesitis era el punto de partida de una enfermedad similar a la EspA humana y, sobre todo, describía una población de células de la entesis que respondían a la IL-23 (por presentar receptores específicos de esta interleucina IL-23R), es decir, las células linfoides T CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>-</sup>, CD8<sup>-</sup>, IL-23R<sup>+</sup> y ROR $\gamma$ t<sup>+</sup>, productoras importantes de IL-17 e IL-22, lo que sugiere un papel central de las células inmunocompetentes innatas en el inicio de la enfermedad y del eje IL-23/Th17 en la respuesta inflamatoria en las EspA (fig. 3).

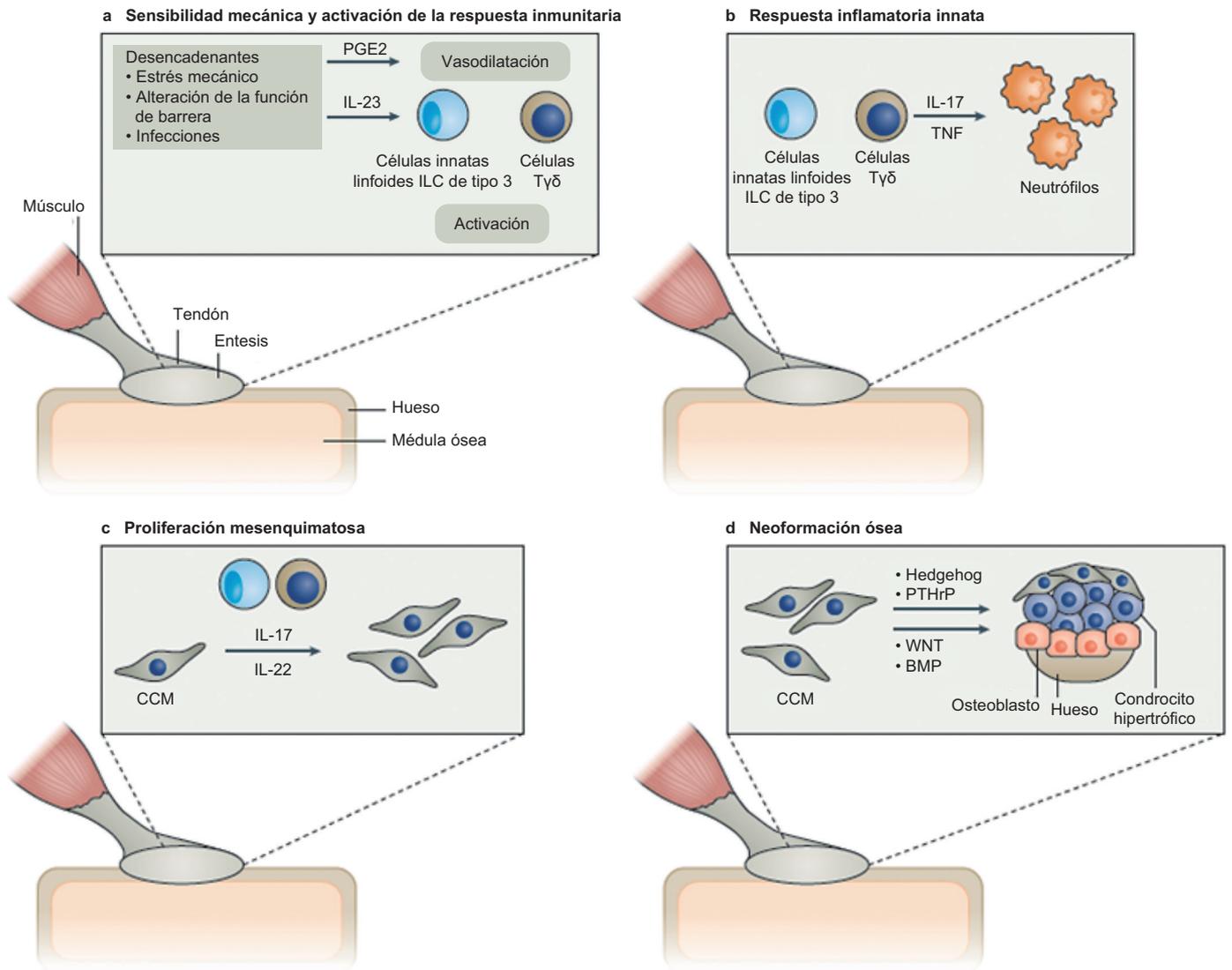
### Relación entre la inflamación y el daño estructural en las espondiloartritis

El daño estructural en las EspA está determinado principalmente por el proceso de neoformación ósea y es el resultado de la combinación de inflamación y cambios osteoproliferativos estructurales. Las EspA se caracterizan por la osificación endocondral de las entesis fibrocartilaginosa, que comienza en el interior del cartílago, como una lesión inflamatoria microscópica focal, localizada en las inserciones tendinosas y asociada con un defecto erosivo en el hueso cortical adyacente. El proceso inflamatorio continúa con una fase de curación, en cuya cicatriz se forma el nuevo hueso que tiende a rellenar el defecto en el hueso erosionado y así une el hueso más profundo con el extremo erosionado del ligamento y forma una nueva entesis por encima del nivel original de la superficie cortical. Por tanto, el resultado final de la curación es una prominencia ósea irregular, con esclerosis del hueso esponjoso adyacente.

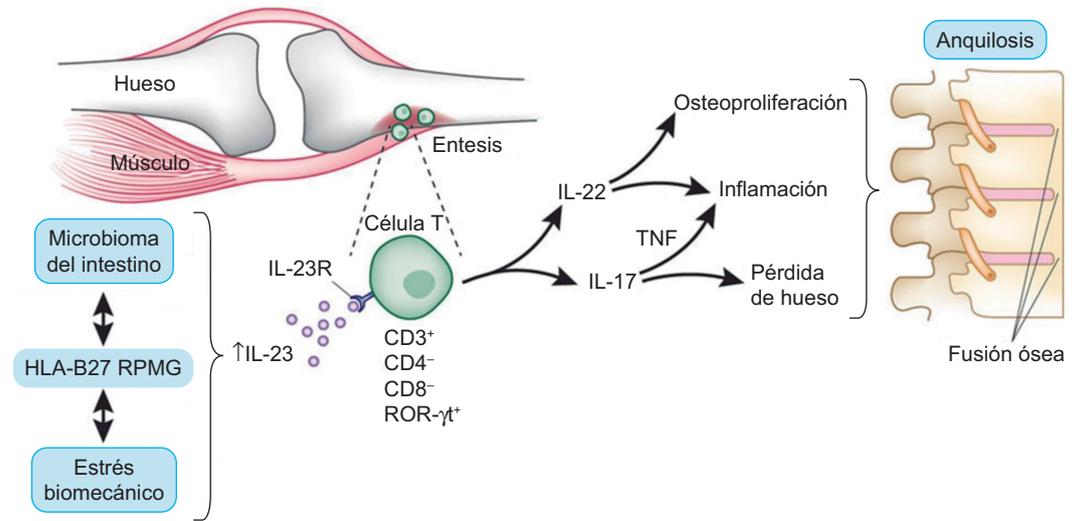
Basado en datos clínicos y de imagen se ha propuesto que el daño estructural se produce en varias etapas: inicialmente daño erosivo potenciado por el efecto osteoclastogénico del TNF- $\alpha$ , que potencia la función del ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa\beta$  (RANKL) y del inhibidor de la formación DKK1 (proteína relacionada con Dickkopf1), con lo que aumenta la resorción ósea que induciría la reparación con tejido fibroso. A medida que la inflamación disminuye, también lo hace DKK1, inducido por el TNF- $\alpha$ , lo que permitirá la actuación de las proteínas de la vía WNT (*wingless-type like*) y otros factores de crecimiento (como las proteínas morfogenéticas del hueso o BMP), que dará como resultado la osificación del tejido fibroso de reparación; solo en el último escalón y por factores desconocidos, la formación ósea se podría perpetuar de forma independiente de la inflamación. Una vez que el proceso de formación ósea se ha puesto en marcha como probable respuesta fisiológica reparadora, ya no podría ser frenada por la terapia anti-TNF- $\alpha$ <sup>8,9</sup>.



**Figura 1.** Las EspA se caracterizan por entesitis y respuestas tisulares anormales que generan neoformación ósea que pueden provocar anquilosis de la articulación. A) Basal. B) Seguimiento a los 2 años. Reproducido de The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis, Sieper J, et al, 68(Suppl II), ii1-ii44, © 2009, con permiso de BMJ Publishing Group Ltd.



**Figura 2.** Mecanismos de inflamación y osificación en la entesis. Reproducido con permiso de Springer Nature and Copyright Clearance Center: Nature Springer, Nature Reviews Rheumatology. Schett G, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. Nature Reviews Rheumatology. 2017;13:731-41, ©(2017). BMP: proteínas morfogenéticas del hueso; CMM: células madre mesenquimatosas; IL: interleucina; PGE2: prostaglandina E2; PTHrP: péptido similar a la hormona paratiroidea; TNF: factor de necrosis tumoral; WNT: proteínas *wingless-type like*.



**Figura 3.** Representación del papel del eje IL-17/IL-23 y las células residentes en la entesis en la inflamación y la osteoproliferación en las espondiloartritis. Reproducido con permiso de Springer Nature and Copyright Clearance Center: Nature Springer, Nature Medicine. Lories L, et al. Primed for inflammation: enthesitis-resident T cells. Nat Med. 2012 Jul 6;18(7):1018-9, ©(2012). HLA-B27: antígeno leucocitario humano B27; IL: interleucina; RPMG: respuesta a las proteínas mal plegadas; TNF: factor de necrosis tumoral.

## Peculiaridades de la neoformación ósea en las espondiloartritis

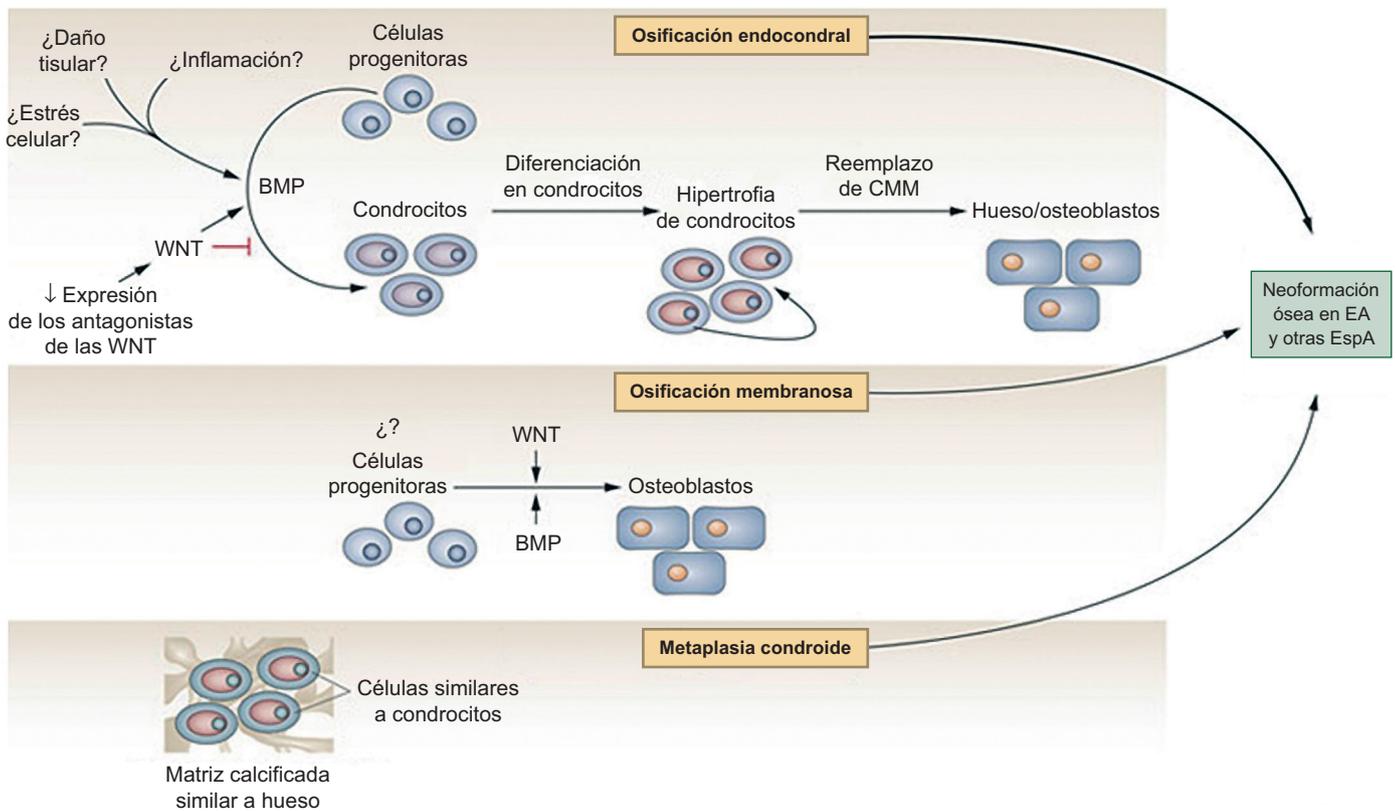
La neoformación ósea es el sello distintivo de las EspA y es consecuencia de la proliferación de precursores mesenquimatosos y su diferenciación y maduración a líneas celulares osteoblásticas. Paradójicamente, se produce una osteoporosis causada por la degradación de hueso trabecular de los cuerpos vertebrales. Estos tipos de remodelación divergente en el hueso cortical y trabecular en las EspA sugieren un mecanismo diferente del recambio óseo clásico. La formación de tejido óseo durante el desarrollo embriogénico y el crecimiento posnatal se produce por varios mecanismos de osificación mediados por vías moleculares implicadas en la formación ósea, que se representan en la figura 4: endocondral, membranosa y metaplasia condroide<sup>10</sup>. En las EspA, la formación de hueso nuevo es principalmente ortotópica (en continuidad con el hueso existente) y se origina a partir de la entesis y del periostio. Al parecer, la mayoría de la neoformación ósea se produce mediante osificación endocondral y también contribuye la formación ósea directa. En la osificación endocondral, que parece que es la más importante en las EspA, las células progenitoras mesenquimatosas se diferencian en condrocitos, que construyen un «molde» de cartílago, en el cual las células progresivamente maduran y evolucionan hacia condrocitos hipertrofos. Esta matriz es invadida por vasos y precursores osteoblásticos que reemplazan progresivamente el modelo por hueso maduro. En la osificación directa o membranosa se produce diferenciación directa de las células mesenquimatosas en osteoblastos que sintetizan proteínas de la matriz ósea, como el colágeno de tipo I y la osteocalcina, que se mineralizan tras su deposición. La metaplasia condroide deriva de células de tipo condrocito, que son atrapadas en una matriz calcificada.

## Mecanismos moleculares de osificación en las espondiloartritis

Estos mecanismos han sido estudiados en modelos murinos (ratón DBA/1) y demuestran la implicación fundamentalmente de la vía de las BMP y la vía WNT aunque posiblemente intervengan otros mecanismos, como la vía de las proteínas Hedgehog, los factores de crecimiento fibroblástico y la vía de señalización del péptido similar a la hormona paratiroidea (PTHrP)<sup>11</sup>. Además, citocinas inflamatorias, como TNF- $\alpha$  e IL-17, se asocian tanto con inflamación como con erosión, mediante la activación de osteoclastos, y estimulan células mesenquimatosas que secretan enzimas que degradan el cartílago. La cuestión clave es conocer cómo este proceso está relacionado con la inflamación.

Respecto a las BMP, miembros de la superfamilia del factor de crecimiento y transformación  $\beta$  (FCT- $\beta$ ), incluyen un número de diferentes ligandos, que pueden ser receptores y antagonistas endógenos. Están asociadas con la diferenciación del osteoblasto y, en este modelo de ratón, la coexpresión de Noggin, un antagonista de las BMP, inhibe el inicio, la progresión y la gravedad de la artritis y puede prevenir la neoformación de forma dependiente de la dosis, lo que sugiere un papel de las BMP, sobre todo, en las fases iniciales en la diferenciación de las células progenitoras en condrocitos aunque es posible que distintas BMP y sus antagonistas intervengan en distintos estadios<sup>12</sup>.

Las proteínas de la familia de la vía WNT son esenciales para el desarrollo embrionario del esqueleto y la homeostasia y regeneración del hueso en adultos, y poseen un efecto complejo en la formación ósea. Están implicadas en la osteoblastogénesis y reguladas, en parte, por respuestas inflamatorias, y se ha sugerido que una regulación aberrante de esta vía puede estar implicada en las EspA. La activación de la vía canónica WNT, a través de su mediador, la



**Figura 4.** Mecanismos de neoformación ósea en las espondiloartritis. Reproducido con permiso de Springer Nature and Copyright Clearance Center: Nature Springer, Nature Reviews Rheumatology. Lories R. The balance of tissue repair and remodeling in chronic arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2011 Oct 18;7(12):700-7, ©(2011). BMP: proteínas morfogenéticas del hueso; CMM: células madre mesenquimatosas; EA: espondilitis anquilosante; EspA: espondiloartritis; IL: interleucina; PGE2: prostaglandina E2; PTHrP: péptido similar a la hormona paratiroidea; TNF: factor de necrosis tumoral; WNT: proteínas *wingless-type like*.

$\beta$ -catenina, estimula la formación directa de hueso y la actividad de los osteoblastos. DKK1 es un inhibidor endógeno de la vía WNT que media la actividad osteoclástica erosiva por inhibición de la vía RANKL-osteoprotegerina. En pacientes con EspA, los niveles de DKK1 y de esclerostina, otro inhibidor natural de la vía WNT, correlacionan de forma inversa con la progresión radiográfica. Diarra et al demostraron que el bloqueo de DKK1, en ratones transgénicos que expresan TNF humano, estimulaba la vía WNT y provocaba un cambio en el modelo de artritis de un fenotipo destructivo a otro neofor-mativo<sup>13</sup>. Por tanto, la estimulación de esta vía aumenta la actividad osteoblástica y favorece la anquilosis. Se sugiere que sería fundamental en los últimos estadios de la osificación endocondral, en particular en la progresión de la formación ósea. El TNF- $\alpha$  es inductor de DKK1, por lo que no es raro pensar que la terapia anti-TNF, al inhibir aún más la producción de DKK1, facilite la estimulación de las proteínas WNT y la formación de hueso, por lo que no resulta del todo extraño que no tengan efecto en la osteoproliferación. Sin embargo, los modelos animales no son extrapolables a la patología humana, por lo que estudios a largo plazo tendrán que aclarar estas hipótesis<sup>9</sup>.

Otras vías moleculares, como la vía de las proteínas Hedgehog, también han demostrado en modelos murinos de artritis que su activación crónica en los condrocitos en columna pueden desencadenar anquilosis<sup>14</sup>. También se ha sugerido que adipocinas sintetizadas en el tejido adiposo, como la leptina y la adiponectina, pueden estar implicadas en la neoformación ósea<sup>15</sup>.

## Conclusiones

En conclusión, nuestro conocimiento sobre los mecanismos subyacentes a la excesiva formación ósea en las EspA es incompleto. Probablemente, inflamación crónica y osificación se desarrollan por vías moleculares diferentes, pero con probable influencia recíproca. La perpetuación de la formación ósea dependerá, en mayor o menor medida, de la inflamación, pero también de factores genéticos, aún no identificados y diferentes de los que determinan la susceptibilidad a la enfermedad inflamatoria. De hecho, la osificación en las EspA humanas podría no ser consecuencia directa de la inflamación, sino que otros procesos podrían estar implicados y, hasta la fecha, la relación entre los mecanismos de inflamación y proliferación ósea no se entiende de forma completa aunque se cree que existe cierto grado de interdependencia entre ambos procesos. Probablemente esté desencadenada por la respuesta inflamatoria, pero en estadios más tardíos de la enfermedad podría existir algún grado de independencia entre ambas. La mayoría de los estudios que intentan explicar la relación entre inflamación y osteoproliferación se basan en modelos animales de artritis-entesis, en los cuales varias vías han demostrado su potencial para reproducir características clave de la neoforma-

ción ósea de las EspA. En seres humanos, las evidencias son escasas, pero se ha demostrado la implicación de las proteínas BMP y la vía WNT. El mejor conocimiento de la biología alterada del hueso en las EspA permitirá bloquear vías que permitan abolir completamente la progresión de la enfermedad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que han recibido ayudas externas relacionadas con la realización del trabajo en forma de honorarios de la Sociedad Española de Reumatología.

## Información sobre el suplemento

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Importancia y papel actual de la imagen en las espondiloartritis», que ha sido patrocinado por Novartis.

## Bibliografía

1. Deodhar A, Strand V, Kay J, Braun J. The term 'non-radiographic axial spondyloarthritis' is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:791-4.
2. Miceli-Richard C. Enthesitis: The clue to the pathogenesis of spondyloarthritis? *Joint Bone Spine.* 2015;82:402-5.
3. Ronneberger M, Schett G. Pathophysiology of spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13:416-20.
4. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:437-45.
5. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Hawkey P, Henshaw K, et al. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:534-7.
6. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:731-41.
7. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-gamma+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med.* 2012;18:1069-76.
8. Sieper J, Appel H, Braun J, Rudwaleit M. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for treatment outcomes. *Arthritis Rheum.* 2008;58:649-56.
9. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15013.
10. Lories R. The balance of tissue repair and remodeling in chronic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:700-7.
11. Gonzalez-Chavez SA, Quinonez-Flores CM, Pacheco-Tena C. Molecular mechanisms of bone formation in spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2016;83:394-400.
12. Lories RJ, Matthys P, de Vlam K, Derese I, Luyten FP. Ankylosing enthesitis, dactylitis, and onychopertostitis in male DBA/1 mice: a model of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:595-8.
13. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med.* 2007;13:156-63.
14. Ruiz-Heiland G, Horn A, Zerr P, Hofstetter W, Baum W, Stock M, et al. Blockade of the hedgehog pathway inhibits osteophyte formation in arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:400-7.
15. Lories RJ, Luyten FP, de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:221.