

Remodelación Ósea en Espondiloartritis

Bautista-Molano W.,⁽¹⁾ Romero-Sánchez C.,^(1,2) De Ávila J.,⁽²⁾ Londoño J.,⁽¹⁾ Valle-Oñate R.⁽¹⁾

⁽¹⁾Grupo Espondiloartropatías. Servicio de Reumatología,

Hospital Militar Central/Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia

⁽²⁾Instituto UIBO-Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

Resumen

Las espondiloartropatías (EAS) corresponden a un grupo de patologías inflamatorias crónicas caracterizadas por proliferación ósea que progresivamente conduce a anquilosis y discapacidad funcional. Las alteraciones radiológicas observadas en dichos pacientes revelan cambios erosivos y sobrecrecimiento de estructuras óseas conocidas como sindesmofitos. Teniendo en cuenta la entesis como órgano primario de la enfermedad, varios procesos tienen lugar en este sitio anatómico: inflamación, destrucción ósea y finalmente nueva formación ósea. El proceso inflamatorio tiene como resultado un exceso de formación ósea, y el impacto neto depende de la localización, tipo celular, citoquinas y factores presentes en el micro ambiente local. Varias moléculas que actúan ya sea como moduladores inmunológicos o reguladores de la homeostasis del hueso, han sido implicadas en la mediación del imbalance entre reabsorción y formación que finalmente resulta en degeneración a nivel de la zona de entesis y/o articular. Modelos animales sugieren que la anquilosis articular que puede llegar a producirse puede ser independiente del Factor de Necrosis Tumoral Alfa; por lo tanto, el proceso de neoformación tisular puede ser considerado un blanco terapéutico adicional. La vía de señalización Wnt, considerada el principal regulador de osteoblastogénesis (Familia de glicoproteína Wnt), teniendo en cuenta su papel en cuanto a regulación del imbalance entre formación y resorción ósea, ha constituido un nuevo campo de investigación de gran interés durante los últimos años.

Palabras clave: Espondiloartritis, neoformación ósea, entesis, homeostasis.

Bone Remodeling in Spondyloarthritis

Summary

Spondyloarthritis are a group of chronic inflammatory diseases characterized by progressive new bone formation leading to ankylosis and functional disability. The radiographic changes in these patients may show erosive changes and overgrowth of bony structures called syndesmophytes. Given the entheses as the primary organ of the disease, several processes take place: inflammation, bone destruction and finally new bone formation. The inflammatory process results in excess of bone formation and the impact depends on the location, cell type, cytokines and factors in the local microenvironment. Several molecules that act either as immune modulators or regulators of bone homeostasis have been implicated in mediating the imbalance between resorption and formation that ultimately results in joint degeneration. Animal models suggest that joint ankylosis may be independent of TNF alpha; therefore the process of new tissue formation can be an additional therapeutic target. The Wnt signaling pathway, considered the primary regulator of osteoblastogenesis and its role in terms of regulating the imbalance between bone formation and resorption, is a new research field of great interest in recent years.

Key words: Spondyloarthritis, new bone formation, entheses, homeostasis.

NOMENCLATURA

TNF alfa: Factor de Necrosis Tumoral Alfa

EAS: Espondiloartropatías

EASI: Espondiloartritis Indiferenciada

EA: Espondilitis Anquilosante

AR: Artritis Reumatoide

ARe: Artritis Reactiva

BMP: Proteínas Morfogenéticas de Hueso

MMP: Metaloproteinasas de Matriz

RANK: Activador del Factor Nuclear KB

TRAF: Factores asociados al Receptor TNF

WNT: Familia de Glicoproteínas Wingless

DKK-1: Proteína 1 relacionada con Dickkopf

SFRP: Miembros de la familia SFRP (secreted frizzled-related protein)

Correspondencia: Consuelo Romero Sánchez
Hospital Militar Central/Universidad de la Sabana,
Transversal 3 # 49-00 Piso 3th. Bogotá, Colombia
Teléfono: 0571-3486868 ext 5050
E-mail: spacolombia@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Las EAS corresponden a un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por entesitis tanto axial como periférica, artritis y manifestaciones extraarticulares. Las alteraciones radiológicas observadas en dichos pacientes revelan cambios erosivos en los ángulos de los cuerpos vertebrales en estadios tempranos de la enfermedad y proliferación de estructuras óseas conocidas como sindesmofitos hallados en fases más tardías. La fusión de sindesmofitos en los cuerpos vertebrales adyacentes origina el aspecto radiológico de la columna vertebral conocido como “caña de bambú”. La pérdida de funcionalidad generada por la anquilosis parecería que no se modifica por el uso de antiinflamatorios no esteroideos ni por el bloqueo del TNF-alfa,^(1, 2) los cuales no detienen la progresión del proceso de erosión ósea acelerada o formación de sindesmofitos.

Estudios de asociación del genoma han identificado el papel de otros genes adicionales no relacionados con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad. Diversas teorías e hipótesis han surgido tratando de explicar la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, el área de proliferación y erosión ósea acelerada que actualmente es foco de investigación activa a nivel mundial, cuenta con un reducido número de trabajos relacionados con la patogénesis de la enfermedad. (Tablas 1 y 2).

TABLA 1.
BIOMARCADORES DE FORMACIÓN ÓSEA

1	BMP 2-3-7	Proteínas Morfogenéticas Óseas
2	WNT 1-3	Familia de glicoproteínas Wingless.

TABLA 2.
BIOMARCADORES DE RESORCIÓN ÓSEA

1	DKK-1	Proteína relacionada con Dickkopf-1 (proteína inhibidora de la vía de Wnt)
2	SFRP	Proteína secretada relacionada con Frizzled (antagonista de la vía Wnt)
3	Noggin	Proteína Noggin, secretada por condrocitos (inhibe la transducción de señal de TGF beta)
4	MMP	Metaloproteinasas de matriz
5	Sclerostin	Esclerostina (proteína inhibidora de la vía de Wnt).

ÓRGANO PRIMARIO: LA ENTESIS

Como la Espondilitis Anquilosante (EA) es el prototipo de EAS, los hallazgos relacionados con la patogénesis se han realizado en pacientes con este subtipo de enfermedad. Desde principios de los años 70, con la descripción histológica de EA, se clasificó como una enfermedad distinta de la Artritis Reumatoide (AR). Ball⁽³⁾ reportó el inicio del proceso destructivo en la entesis y el compromiso prominente del anillo fibroso de los discos intervertebrales. De igual forma se ha documentado la infiltración de células T, B, macrófagos derivados de la médula ósea, osteoclastos y células relacionadas con angiogénesis.⁽⁴⁾

Recientemente se ha introducido el concepto de entesis como órgano. Este concepto anatómico funcional supone que la entesis no está representada simplemente por la unión al hueso; por el contrario, existen varias estructuras adyacentes especializadas (como el fibrocartilago sesamoideo y el periostio en la unión del tendón de Aquiles), que en conjunto representarían un concepto funcional de la entesis.⁽⁵⁾

Se han observado varios procesos que tienen lugar en la entesis como órgano primario de la enfermedad: inflamación, destrucción ósea y finalmente neoformación ósea. Todo lo anterior origina el concepto de entesis como órgano, con ligamentos, tendones y cápsulas interdigitando el hueso a través de conexiones fibrocartilaginosas, lo cual ha sido ampliamente descrito a nivel del tendón de Aquiles principalmente.⁽⁴⁾ Múltiples factores desencadenantes de neoformación tisular en la entesis, tales como trauma, estrés mecánico, hormonas y activación del sistema inmunológico, han sido implicados.

Con el desarrollo de técnicas modernas de imagen, especialmente la Resonancia Nuclear Magnética (RNM), se han documentado la participación y el papel principal de la entesis en la patogenia de la enfermedad. Modelos animales de artritis inflamatoria sugieren la participación de componentes de la entesis o del cartilago, en los cuales diversos proteoglicanos podrían ser los blancos de la respuesta autoinmune.⁽⁶⁾ El agregano, como proteoglicano más abundante en la entesis, y el versicano, que se encuentra en una menor proporción, presentan dominios globulares (AG1 y VG1, respectivamente) que se unen específicamente al ácido hialurónico a través de una proteína de unión.⁽⁷⁾ Dichos modelos murinos ponen de manifiesto la posible participación de los proteoglicanos en la patogenia de la enfermedad y la interacción del HLA-B27 con los péptidos derivados de los proteoglicanos.

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL: CITOQUINA CLAVE

Dentro de las citoquinas incriminadas en EA sobresa-

len las proinflamatorias, siendo una de las principales el TNF alfa, citoquina inmunomoduladora de 17 kD con 157 aminoácidos. Las artritis inflamatorias responden al tratamiento de bloqueo anti TNF alfa, el cual es el responsable del dolor, fatiga, inflamación articular y rigidez matinal. Sin embargo, el papel del TNF alfa como mediador en EA no está completamente esclarecido. Varias razones sustentan lo anterior: se desconoce el estímulo para su inducción, es blanco de múltiples tipos celulares, la célula blanco no se encuentra claramente identificada y además un considerable número de pacientes no presentan una adecuada remisión clínica o respuesta al tratamiento.⁽¹⁾ Por lo tanto, el papel de otras citoquinas adicionales debe ser considerado.

DESTRUCCIÓN VS REMODELACIÓN ARTICULAR

A nivel articular a la inflamación o la destrucción pueden ser fisiológicas o patológicas. La respuesta normal incluye regeneración o reparación tisular incluyendo cartílago y hueso, con restauración completa del tejido original y mantenimiento de la función y la homeostasis. En el proceso de reparación tisular patológico, el tejido lesionado es reemplazado con restauración parcial de la función, teniendo en cuenta la limitada capacidad de reparación del cartílago articular. En relación al hueso, que posee mejor potencial de reparación, tales respuestas aparecen suprimidas probablemente por inflamación persistente. Por lo tanto, respuestas tisulares anormales que conducen a remodelación articular, tales como formación de hueso y cartílago, pueden resultar en anquilosis de la articulación, futura pérdida de la función y, por consiguiente, discapacidad.⁽⁸⁾

Teniendo en cuenta lo anterior, surge el concepto mecanístico alternativo de artritis crónica, el cual postula tres estadios de clasificación: artritis destructiva, estado estacionario y artritis de remodelación. En el primero se observa inflamación, restauración o tejido de reparación incluso con control del proceso inflamatorio. En la segunda forma, respuestas locales de reparación pueden ser suficientes durante varios años hasta que se pierde la homeostasis articular, resultando en falla de la misma. Finalmente, en la fase de artritis de remodelación, se encuentra presente nueva formación de cartílago y de hueso como resultado de una respuesta excesiva que origina anquilosis articular y contribuye a pérdida de la función.⁽⁹⁾

Varias vías de señalización molecular son críticas dentro del proceso de homeostasis, desarrollo y formación tisular. Las proteínas morfogénicas de hueso (BMP), secretadas por los macrófagos y estrechamente relacionadas con factores de crecimiento y diferenciación, podrían

tener un papel importante en el proceso de remodelación articular particularmente en la formación de entesofitos. Sin embargo, los mecanismos regulatorios y su relación con otros factores desencadenantes no están totalmente dilucidados. Algunas de las BMP, como las BMP2, se encuentran asociadas con eventos tempranos, mientras que BMP7 y BMP6 fueron encontradas principalmente en condrocitos prehipertróficos e hipertróficos, respectivamente.⁽¹⁰⁾ Zoricic y colaboradores observaron tres diferentes tipos de formación ósea en el osteofito en crecimiento, y los hallazgos inmuno-histoquímicos demostraron la presencia de BMP2 en osteoblastos y matriz fibrosa, BMP3 en osteoblastos y osteoclastos, BMP6 en osteocitos y osteoclastos y BMP7 se encontró en condrocitos hipertróficos, osteoblastos y osteocitos.⁽¹¹⁾

FACTORES DESTRUCTIVOS DEL HUESO

A diferencia de pacientes con EA, en pacientes con AR el bloqueo anti TNF alfa puede prevenir la erosión ósea y la unión hueso-cartílago, sugiriendo que el proceso de inflamación y destrucción ósea se encuentra acoplado.⁽¹²⁾ El bloqueo farmacológico con agentes anti TNF alfa en EA controla la inflamación y reduce la extensión del edema de médula ósea de acuerdo a hallazgos encontrados en resonancia nuclear magnética, pero el control de la erosión ósea en la entesis es menos consistente, en particular la formación de sindesmofitos.⁽¹³⁾ Lo anterior sugiere que dichos procesos no se encuentran completamente acoplados a la inflamación o asociados a factores destructivos específicos del hueso.⁽¹⁴⁾

En especímenes quirúrgicos de pacientes con varios años de evolución de la enfermedad, se ha evidenciado la alta expresión de la proteinasa colagenolítica catepsina K en células multi y mononucleares que infiltran la superficie de hueso y discos intervertebrales, probablemente osteoclastos. De igual forma se han identificado metaloproteinasas de matriz (MMP), específicamente la tipo 1, en diferentes tipos celulares, las cuales son probablemente factores destructivos adicionales del hueso en EA.⁽¹⁵⁾

DESTRUCCIÓN VS NEOFORMACIÓN

La AR como prototipo de enfermedad articular inflamatoria se caracteriza por inflamación sinovial e infiltración de células inflamatorias en el espacio articular con formación del "pannus". Las células presentes producen factores que llevan a destrucción del cartílago articular y de la matriz ósea, llevando a pérdida ósea periarticular y posteriormente erosión ósea focal con compromiso de hueso cortical, subcondral y trabecular dentro de la médula ósea.⁽¹⁶⁾

Estudios histológicos han documentado la presencia en el pannus de células de linaje osteoclástico, y modelos murinos demostraron su papel en el proceso de erosión focal ósea. En condiciones fisiológicas, la diferenciación osteoclástica es dependiente de la expresión del ligando de receptor activador para el factor nuclear KB (RANKL) y la señalización posterior a través del activador del receptor del factor nuclear KB (RANK) y el reclutamiento de factores asociados al receptor TNF (TRAFs). En AR la pérdida focal de hueso se origina por exceso de reabsorción ósea osteoclástica, mediada en parte por aumento de la expresión local de RANKL. De igual forma, citoquinas pro inflamatorias generan un imbalance en el proceso de remodelación ósea en AR.⁽¹⁷⁾

A diferencia de la sinovitis observada en AR, muy pocas células de los cuerpos vertebrales comprometidos en EA expresan el activador del ligando del factor nuclear KB (RANKL).⁽¹⁸⁾ Estos hallazgos confirman que el patrón de erosión ósea en EA caracterizado por exceso de formación ósea perióstica, difiere del proceso observado en AR y se correlaciona con los resultados de estudios clínicos en los cuales el bloqueo anti TNF alfa es menos efectivo para detener el proceso de erosión ósea en comparación con AR.^(13, 14) El impacto del proceso inflamatorio en el hueso es específico de su localización, tipo celular involucrado, citoquinas y factores presentes en el micro ambiente local.⁽¹⁹⁾

NEOFORMACIÓN ÓSEA

En el desarrollo embrionario coexisten dos procesos formadores de hueso. En la formación de hueso endocondral, las células mesenquimales se diferencian en condrocitos previo a la formación de la matriz ósea. En la formación de hueso membranoso, las células mesenquimales se diferencian directamente en osteoblastos, los cuales participan en la formación de matriz ósea y su componente mineral. Se considera actualmente que el proceso de formación de hueso endocondral se encuentra estrechamente relacionado con la entesopatía. Dicho proceso es controlado por dos vías de señalización moleculares, con algunos puntos en común y regulación endógena negativa propia.⁽¹⁹⁾

En estadios tempranos, la familia de proteínas BMP juega un papel regulatorio. A través de la cascada de señalización SMAD (*mothers against decapentaplegic homolog*), las que son proteínas conservadas en la evolución e identificadas como mediadores de la activación transcripcional en procesos relacionados con varios miembros de la familia de los receptores del TGF Beta, actúan en diferentes estadios de la diferenciación de condrocitos. Esta vía es

negativamente controlada por inhibidores endógenos tales como *Noggin*, proteína secretada por los condrocitos, y la esclerostina (proteína específica de osteocitos).^(20, 21)

En los estadios más tardíos, la familia de glicoproteínas *Wingless (Wnt)* activa un complejo de receptores en las células mesenquimales. Esta activación lleva a un incremento en las concentraciones intracelulares de B Catetina, la cual se traslada al núcleo e induce diferenciación celular del linaje osteoblástico dependiente de Wnt. Esta vía de señalización Wnt es reconocida como el regulador maestro del proceso de remodelación ósea y se ha implicado como regulador de la diferenciación y función tanto de osteoclastos como osteoblastos.⁽²²⁾ BMP2 estimula la expresión de Wnt1 y Wnt3 en células madre mesenquimales y líneas celulares preosteoblásticas, induciendo diferenciación celular, expresión de fosfatasa alcalina y mineralización subsecuente de la matriz.⁽²³⁾ De igual forma Lories y colaboradores encontraron mayor activación de BMP en la entesis del tendón de Aquiles en EA.⁽²⁰⁾

Hay evidencias que sugieren que la inhibición de la vía Wnt puede ser un mecanismo por el cual la formación ósea mediada por osteoblastos puede estar comprometida en los sitios de erosión en la AR.⁽²⁴⁾ Se han identificado varios supresores endógenos: la proteína 1 relacionada con *Dickkopf* (DKK-1) y los miembros de la familia *sFRP* (*secreted frizzled-related protein*), los cuales han sido implicados como supresores de nueva formación ósea en la AR;⁽²⁵⁾ también se les ha identificado como inhibidores de la diferenciación osteoblástica en remodelación ósea patológica asociada con enfermedades como mieloma múltiple.⁽²⁶⁾ De igual forma, han sido implicados en osteoporosis inducida por esteroides.⁽²⁷⁾

Niveles séricos de DKK1 se han encontrado elevados en pacientes con AR comparados con sujetos normales y en modelos murinos. A su vez, fibroblastos sinoviales en modelos de artritis inflamatoria aumentan la expresión de DKK1 en respuesta a la estimulación a TNF alfa, lo que podría explicar la escasa reparación de hueso en sitios de inflamación en AR.⁽¹⁹⁾ Se ha reportado que las concentraciones óseas de DKK1 en EA son más bajas que en AR e individuos sanos,⁽²⁹⁾ sugiriendo que la disminución de esta proteína puede ser un factor central en la formación de sindesmofitos en EA.

Modelos animales con tratamiento profiláctico de anticuerpos neutralizantes específicos para DKK1 resultan en protección de erosión ósea local con activación de la formación de osteofitos periosteales.⁽²⁵⁾ Sin embargo, es importante clarificar las funciones endógenas de los inhibidores de la vía de señalización Wnt en la homeostasis articular, así como su función de remodelación articular para todas las enfermedades reumáticas⁽¹⁹⁾ (Figura 1).



Figura 1. Esquema propuesto para el mecanismo secuencial de homeostasis tisular y proliferación ósea.

ESPONDILARTRITIS Y REGULACIÓN DE REMODELACIÓN ÓSEA

Aunque los hallazgos histopatológicos y radiológicos observados en la membrana sinovial de pacientes con AR y EA son hasta cierto punto similares, el patrón de compromiso oligoarticular y asimétrico es diferente en EA. El complejo entesis-membrana sinovial constituye una estructura anatómica importante en su patogénesis. El micro trauma con pequeñas regiones focales de erosión ósea, lesión del fibrocartílago y aumento de vascularización se encuentra asociado con compromiso inflamatorio de la entesis. Modelos animales de artritis asociados a fusión articular han permitido estudiar los mecanismos relacionados con entesitis y neoformación ósea. De esta forma, la señalización BMP ha demostrado un papel crítico modulando estadios tempranos de formación de osteofitos (condrogénesis). La inhibición de resorción ósea osteoclástica con bifosfonatos ha fallado en reducir la incidencia y severidad de anquilosis, lo cual sugiere que el proceso de neoformación ósea en EA ocurre independientemente de eventos de resorción osteoclástica.^(19, 22)

El papel de la vía de señalización Wnt regula el imbalance entre formación y resorción ósea en EAS, constituyendo un nuevo campo de investigación de gran interés. Dado que la formación ósea ocurre en la entesis como órgano primario, es posible que la activación de la vía Wnt contribuya a la anquilosis articular.⁽¹⁹⁾

Durante los últimos años se ha generado una nueva hipótesis, la cual propone que aunque los eventos primarios de inducción de EAS aún son desconocidos, el estrés sobre el órgano de la entesis como proceso importante de activación celular podría permitir un doble fenómeno: la formación de nuevo tejido de reparación y la producción de moléculas proinflamatorias. Esto puede inicialmente permitir la reparación de la integridad tisular y, en segunda instancia, desarrollar procesos de inflamación crónica en los cuales moléculas tales como TNF alfa, IL-1, IL-6 e IL-17 pueden tener un papel protagónico. Se han descrito otros factores que pueden contribuir a esta cronicidad. En primer lugar, las propiedades de la estructura del HLA-B27 que lo relacionan con una mayor producción de citoquinas proinflamatorias, en especial, la IL-23. En segundo lugar, la activación del sistema inmune a partir de la mucosa intestinal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Finalmente, cualquier otro proceso infeccioso o el polimorfismo de los genes anteriormente implicados, factores que no permiten el control normal del proceso inflamatorio.⁽³⁰⁾ En algunas de estas circunstancias, en ausencia del factor genético en particular, el estrés sobre la entesis no genera siempre el cambio hacia el desarrollo de inflamación crónica que lleva al proceso autoinmune local.⁽³¹⁾

Datos preliminares realizados en un grupo de nuestros pacientes evidenciaron varios hallazgos. Se obtuvieron muestras de líquido sinovial de 25 pacientes con Pelvispondiloartropatía Indiferenciada (EASI),⁽¹⁰⁾ Artritis Reactiva (ARe)⁽¹²⁾ y EA,⁽³⁾ y de ocho pacientes con AR. Los pacientes fueron clasificados según los criterios ASAS (Assessment of Spondylo Arthritis International Society) y ACR (American College of Rheumatology). Se excluyeron pacientes que se encontraban en tratamiento con esteroides sistémicos y que recibían terapia biológica. Fueron incluidos aquellos pacientes tratados con DMARDS (medicamentos modificadores de la enfermedad). El promedio de edad fue de 27,6 años para EAS (rango 16 a 52). El promedio de duración de la enfermedad fue 3,27 años (0,083 a 13 años), discriminado de la siguiente manera: EASI 5,53 años (0,25 a 13), ARe 1,13 años (0,083 a 3,08), EA 5,33 años (2 a 8). Nueve de los pacientes con EAS fueron HLA B27 positivo. Las escalas de BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) y BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Function Index) en el total de pacientes fueron mayores a 4, reflejando actividad de la enfermedad. Dieciocho de los 25 pacientes eran hombres y siete eran mujeres. De los pacientes con AR, el promedio de edad fue 51 años (32 a 70), siete fueron mujeres, uno era hombre y el promedio de duración de la enfermedad fue 4,27 años.

Los niveles para BMP7 realizados por técnica de ELISA (R&D system DY354E) en el suero de pacientes con EAS presentaron una media de 1,1 pg/ml (DS 3,1) y en líquido sinovial de 1,57 pg/ml (SD 2,50). En pacientes con AR los niveles en suero fueron 69,78 pg/ml (SD 205,7) y en líquido sinovial de 151,7 pg/ml (SD 530,0). Los niveles analizados para la proteína DKK-1 (R&D system DY1906) en el suero de pacientes con EAS presentaron una media de 2109,1 pg/ml (SD 2523,0) y en líquido sinovial los niveles estuvieron por debajo del límite de detección (62,5 pg/ml). Para los pacientes de AR en suero la concentración de DKK fue de 749,7 pg/ml (SD 858,6) y en líquido sinovial fue de 81,5 (SD 178,6).

Las comparaciones en suero y líquido sinovial de pacientes con EAS y AR para BMP7 no presentaron diferencias significativas ($p = 0,052$ y $0,437$, respectivamente), de forma opuesta a la comparación de las concentraciones de DKK1 ($p < 0,05$ y $p = 0,001$). Al comparar los niveles de BMP y DKK-1 entre pacientes de EAS y AR en suero y líquido sinovial ($p > 0,05$) no se encontraron diferencias posiblemente por el tamaño de la población analizada.

Por último, en el grupo de pacientes analizados se encontró un aumento de los niveles de DKK-1 en suero tanto en AR como en EAS, lo cual se correlaciona con la ausencia de neoformación ósea en los pacientes con AR. Los niveles de DKK-1 en líquido sinovial de pacientes con EAS y AR fueron menores respecto a los niveles séricos, siendo casi ausentes en los pacientes con EAS. Esta disminución en EAS concuerda con lo reportado en la literatura por Diarra y cols,⁽²⁵⁾ quienes reportan niveles muy bajos de este inhibidor endógeno asociado a la inducción de neoformación ósea y relacionado con el proceso de anquilosis.

CONCLUSIONES

EA es una enfermedad genética, con el papel predominante de HLA B27 encontrado en la mayoría de los pacientes. La entesis es una estructura frecuentemente afectada y puede tener un papel importante en la patogenia. Modelos animales sugieren la participación de componentes de la entesis o del cartílago con diferentes proteoglicanos, que podrían ser los blancos de la respuesta autoinmune. Las respuestas tisulares anormales que conducen a remodelación articular, tales como formación de hueso y cartílago, pueden resultar en anquilosis de la articulación, futura pérdida de la función y por consiguiente discapacidad.

Modelos animales sugieren que el proceso de anquilosis articular puede ser independiente de TNF alfa, por lo cual el proceso de neoformación tisular en las EAS puede

ser considerado un blanco terapéutico adicional. De igual forma, el papel funcional de DKK1 en EA puede ser de importancia para el entendimiento de los mecanismos moleculares implicados en el control y activación de la vía Wnt, considerada el principal regulador de osteoblastogénesis. En el grupo de pacientes analizados encontramos un aumento de los niveles de DKK1 en suero y líquido sinovial en AR respecto a EAS, lo cual se correlaciona con la ausencia de neoformación ósea en AR. De igual forma, se observó una marcada disminución de los niveles de DKK1 en EAS, dato referenciado en el proceso de proliferación ósea.

Los genes identificados hasta el momento no se encuentran implicados con procesos relacionados con erosión ósea o formación de sindesmofitos, lo cual evidencia la necesidad de estudios adicionales que traten de esclarecer las vías de señalización moleculares que estén implicadas en la patogénesis de la enfermedad y el desarrollo de tratamientos dirigidos específicamente a proliferación ósea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6:399-405.
2. Schett G, Landewé R, van der Heijde D. Tumour necrosis factor blockers and structural remodelling in ankylosing spondylitis: what is reality and what is fiction? *Ann Rheum Dis* 2007; 66:709-11.
3. Cawley MI, Chalmers TM, Kellgren JH, Ball J. Destructive lesions of vertebral bodies in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1972; 31:345-58.
4. Appel H, Kuhne M, Spiekerman S, Ebhardt H, Grozdanovic Z, Kohler D. Immunohistologic analysis of zygapophyseal joints in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2845-51.
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. Benjamin M, McGonagle D. The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol* 2009; 649:57-70.
7. Fernández-Sueiro J. La entesis como elemento diana en las espondiloartritis. *Reumatol Clin* 2009; 2:31-5.
8. Zhang Y, Shi S, Ciurli C, Poole A. Animal models of ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4:507-12.
9. De Vlam K, Lories RJ, Luyten FP. Mechanisms of pathologic new bone formation. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8:332-37.
10. Lories RJ, Luyten FP. Bone morphogenetic protein signaling in joint homeostasis and disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16:287-98.
11. Zoricic S, Maric I, Bobinac D, Vukicevic S. Expression of bone morphogenetic proteins and cartilage-derived morphogenetic proteins during osteophyte formation in humans. *J Anat* 2003; 202:269-77.
12. Lories R and Luyten F. Bone morphogenetic proteins in destructive and remodeling arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2007; 9:207-11.
13. Smolen JS, Han C, Van der Heijde DM, Emery P, Bathon JM, Keystone E. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:823-27.
14. Van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewé R, Maksymowych

- WP, Kupper H. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther* 2009; 11:127-34.
15. Lories RJ, Derese I, de Bari C, Luyten FP. Evidence for uncoupling of inflammation and joint remodeling in a mouse model of spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:489-97.
 16. Stewart A, Mackenzie LM, Black AJ, Reid DM. Predicting erosive disease in rheumatoid arthritis. A longitudinal study of changes in bone density using digital X-ray radiogrammetry: a pilot study. *Rheumatology* 2004; 43:1561-64.
 17. Dougall WC, Glaccum M, Charrier K, Rohrbach K, Brasel K, De Smedt T. RANK is essential for osteoclast and lymph node development. *Genes Dev* 1999; 13:2412-24.
 18. Neidhart M, Baraliakos X, Seemayer C, Zelder C, Gay RE, Michel BA. Expression of cathepsin K and matrix metalloproteinase 1 indicate persistent osteodestructive activity in long-standing ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1334-39.
 19. Walsh NC, Gravallesse EM. Bone remodeling in rheumatic disease: a question of balance. *Immunol Rev* 2010; 233:301-12.
 20. Lories RJ, Luyten FP, de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11:221-23.
 21. Winkler DG, Yu C, Geoghegan JC, Ojala EW, Skonier JE, Shpektor D. Noggin and sclerostin bone morphogenetic protein antagonists form a mutually inhibitory complex. *J Biol Chem* 2004; 279:36293-98.
 22. Schett G, Zwerina J, David JP. The role of Wnt proteins in arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4:473-80.
 23. Rawadi G, Vayssiere B, Dunn F, Baron R, Roman-Roman S. BMP-2 controls alkaline phosphatase expression and osteoblast mineralization by a Wnt autocrine loop. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1842-53.
 24. Glass DA, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel MS, Clevers H. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell* 2005; 8:751-64.
 25. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007; 13:156-63.
 26. Oshima T, Abe M, Asano J, Hara T, Kitazoe K, Sekimoto E. Myeloma cells suppress bone formation by secreting a soluble Wnt inhibitor, sFRP-2. *Blood* 2005; 106:3160-65.
 27. Ohnaka K, Taniguchi H, Kawate H, Nawata H, Takayanagi R. Glucocorticoid enhances the expression of Dickkopf-1 in human osteoblasts: novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 318:259-64.
 28. Lories RJ, Derese I, Luyten FP. Inhibition of osteoclasts does not prevent joint ankylosis in a mouse model of spondyloarthritis. *Rheumatology* 2008; 47:605-8.
 29. Daoussis D, Liossis SN, Solomou EE, Tsanaktsi A, Bounia K, Karampetsou M. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2010; 62:150-58.
 30. Reveille JD, Sims AM, Danoy P, Evans DM, Leo P, Pointon JJ. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42:123-7.
 31. Schett G, Rudwaleit M. Can we stop progression of ankylosing spondylitis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24:363-71.