

Resorción ósea en artritis reumatoidea: aspectos moleculares y correlación radiológica

José Fernando Camargo, MD*

Gabriel Jaime Tobón, MD*

Juan Manuel Anaya, MD*[†]

Resumen

La resorción ósea es un proceso fisiológico que puede verse incrementado en ciertas condiciones mórbidas, una de ellas, la artritis reumatoidea (AR). Recientemente se ha descrito un conjunto de moléculas implicadas en el proceso: el sistema RANKL/RANK/OPG. RANKL expresado por osteoblastos y otras células, se une a su receptor RANK sobre los precursores osteoclasticos favoreciendo su desarrollo, diferenciación y posterior activación. La OPG, es un receptor soluble para RANKL, que evita la interacción RANKL/RANK. Los linfocitos T y fibroblastos sinoviales pueden secretar bajo condiciones patológicas una forma soluble de RANKL, constituyendo un posible mecanismo de las erosiones óseas de los pacientes con AR. Las citoquinas inflamatorias, principalmente, TNF e IL-1 β , también están claramente implicadas (TNF α en la diferenciación de osteoclastos e IL-1 β en su activación). A pesar de nuevas técnicas imagenológicas con mejor resolución, la radiografía simple continúa siendo el método estándar para evaluar los cambios óseos patológicos en la AR. (Camargo JF, Tobón GJ, Anaya JM. Resorción ósea en artritis reumatoidea: aspectos moleculares y correlación radiológica. *MedUNAB* 2003; 6:148-54).

Palabras clave: Artritis reumatoidea, osteoclastogénesis, RANK, RANKL, OPG.

Introducción

La artritis reumatoidea (AR) se caracteriza por un compromiso inflamatorio crónico en la membrana sinovial, acompañado de la destrucción osteocartilaginosa. Es una

enfermedad sistémica, presuntamente autoinmune, de etiología desconocida. La enfermedad afecta principalmente mujeres entre la tercera y cuarta décadas de la vida. Es una entidad frecuente, cuya prevalencia varía entre el 0.5 al 2 % en la población general, y cuyo pronóstico, a largo plazo, es pobre. Después de 20 años, el 80% de los pacientes están discapacitados y su expectativa de vida es reducida.¹ Por otro lado, el arsenal terapéutico con el que contamos para manejar la enfermedad tiene varios inconvenientes, entre ellos limitada eficacia y frecuentes efectos secundarios.

Los mecanismos de destrucción osteocartilaginosa en la AR involucran a las metaloproteinasas liberadas por las células inflamatorias del infiltrado sinovial y los condrocitos.² Se ha propuesto que el órgano blanco primario de la respuesta autoinmune en la AR es el cartílago, aunque sea en la membrana sinovial en donde se lleva a cabo el proceso inflamatorio, por ser el cartílago un tejido avascular. Los mecanismos últimos de la destrucción ósea en la AR solo han sido estudiados recientemente.

El compromiso óseo en la AR es un campo de bastante interés, ya que las erosiones y la disminución del espacio articular, características de la enfermedad en su fase crónica, son una causa importante de discapacidad y morbimortalidad en estos pacientes. Por otro lado, el seguimiento radiológico es el mejor método objetivo para la evaluación de la severidad de la entidad y la respuesta al tratamiento. Finalmente, aunque los medicamentos modificadores de la enfermedad (DMARDs) han demostrado claramente retardar la progresión radiológica, este fenómeno no es visto en todos los pacientes de manera uniforme.³ En este artículo son revisados los mecanismos de destrucción ósea en la AR, haciendo la salvedad de que muchas de las moléculas y sistemas implicados en el proceso pueden jugar un papel fisiológico primario y no sólo estar involucradas en la enfermedad.

* Investigador, Unidad de Biología Celular e Inmunogenética, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia.

[†] Profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Juan M. Anaya, Unidad de Biología Celular e Inmunogenética, Corporación para Investigaciones Biológicas, Carrera 72A #78b - 141 Medellín, Colombia. E-mail: cib@cib.org.co

Artículo recibido: 1 de agosto de 2003; aceptado: 12 de octubre de 2003.

Mecanismos moleculares de destrucción ósea en la artritis reumatoidea

El remodelado óseo es un proceso fisiológico continuo, que ocurre en el esqueleto adulto y en el cual la resorción es seguida de formación de hueso nuevo, manteniendo su fuerza mecánica y estructura.⁴ Las células óseas que intervienen en el proceso de resorción son células multinucleadas derivadas del linaje monocito/macrófago denominadas osteoclastos. Por otro lado, las células formadoras de hueso denominadas osteoblastos tienen origen mesenquimatoso.

Histopatología y resorción ósea. Las complicaciones esqueléticas de la AR consisten en erosión focal, osteoporosis yuxtaarticular y osteoporosis generalizada. El compromiso focal tiene lugar en dos sitios principales: hueso marginal y hueso subcondral; el primero localizado en la interfase pannus-hueso y el segundo debajo de la superficie articular donde el tejido sinovial inflamado ha invadido la medula ósea.^{3,5}

Al igual que en el proceso de resorción ósea fisiológica los osteoclastos son el principal tipo celular implicado en la resorción ósea patológica. Varios estudios de análisis histopatológico de tejidos obtenidos de la interfase pannus-hueso de pacientes con AR han revelado la presencia de células multinucleadas (y algunos mononucleares), que expresan el repertorio completo de marcadores fenotípicos específicos para osteoclastos, incluyendo la expresión de fosfatasa ácida resistente a tartrato, catepsina K y el receptor para calcitonina.^{3,5}

Sin embargo, muchas de las células presentes en la interfase pannus-hueso son morfológicamente distintas de los osteoclastos, incluyendo fibroblastos (sinoviocitos tipo B) y células similares a macrófagos (sinoviocitos tipo A). No obstante, aunque estos tipos celulares tienen capacidad de resorción ósea, su capacidad resorptiva es muy limitada comparada con la de los osteoclastos.³ A diferencia de los osteoclastos, los fibroblastos sinoviales están implicados en resorción ósea por mecanismos de tipo indirecto principalmente, como la expresión de citoquinas (Ej: factor estimulante de colonias de monocitos/macrófagos, M-CSF y ligando del receptor activador del factor nuclear-kB (NFkB), RANKL) cruciales en la diferenciación y activación de osteoclastos. Aunque, por otro lado hay evidencia de que los fibroblastos sinoviales causan daño tisular por la liberación de metaloproteinasas, serina proteasas y catepsinas.⁵

Factores osteoclastogénicos en AR. Varios estudios han demostrado que el tejido sinovial de los pacientes con AR es una fuente rica de factores con capacidad para inducir diferenciación y activación osteoclástica (Tabla 1). Estos factores incluyen interleuquina-1 alfa y beta ($IL_1 \alpha$ y β) que están relacionadas principalmente con la activación

Tabla 1. Factores inductores de osteoclastos detectados en la sinovial reumatoide³

Interleuquina 1 alfa y beta
Interleuquina 6
Interleuquina 11
Interleuquina 15
Interleuquina 17
Prostaglandina E_2
Factor estimulante de colonias monocito/macrófago
Factor de necrosis tumoral alfa
Péptido relacionado con la hormona paratiroidea
Receptor activador del NF-kB

y supervivencia osteoclástica; otras citoquinas como la IL_6 , IL_{11} , IL_{15} e IL_{17} , M-CSF y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α); este último, implicado principalmente en la diferenciación osteoclástica. Otros factores implicados son la prostaglandina E_2 (PGE_2) y el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), así como las moléculas del sistema RANK/RANKL que son descritas a continuación.³

Sistema RANKL/RANK/OPG. RANKL es una citoquina miembro de la superfamilia del TNF, que se une al receptor activador del NF-kB (RANK).² El papel del NF-kB en diferenciación osteoclástica es bien conocido a partir de la evidencia de que modelos murinos *knockout* desarrollan osteopetrosis.⁴ RANKL fue originalmente identificado como un factor de supervivencia para células dendríticas producido por las células T y denominado citoquina inducida por activación relacionada al TNF (TRANCE).^{3,5} Otras denominaciones que ha recibido esta molécula incluyen factor de diferenciación osteoclástica (ODF), y ligando de la osteoprotegerina (OPG). Sin embargo, reciente mente hay acuerdo en que la manera más adecuada de designar esta citoquina es como RANKL/ODF.³ RANKL/ODF es un factor esencial para la diferenciación osteoclástica, ya que, en su ausencia, los osteoclastos son incapaces de desarrollarse. Sus acciones biológicas incluyen la osteoclastogénesis o diferenciación de osteoclastos a partir de células precursoras, la estimulación de la actividad y la supervivencia osteoclástica.^{5,6}

La osteoprotegerina (OPG) es un receptor soluble para RANKL, que previene la unión de este último a su receptor transmembrana RANK expresado sobre las células hematopoyéticas precursoras de osteoclastos. De esta manera, OPG inhibe la actividad biológica de RANKL (figura 1). La OPG es producida por una variedad de células, incluyendo osteoblastos.⁶ Estudios en modelos murinos demostraron que RANKL y su mRNA son producidos por fibroblastos sinoviales y linfocitos T activados aislados de las articulaciones inflamadas de ratas en las que se indujo artritis

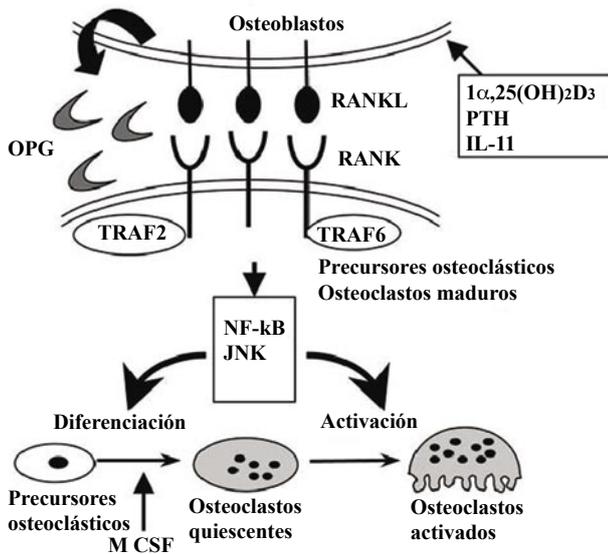


Figura 1. Representación esquemática de la diferenciación osteoclástica inducida por osteoblastos/células estromales. RANKL es inducido por factores de resorción ósea como $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, hormona paratiroidea (PTH) e IL-11 sobre la membrana celular de osteoblastos/células estromales, se une a su receptor RANK presente en precursores osteoclásticos y osteoclastos maduros. Osteoprotegerina (OPG) inhibe competitivamente la interacción RANKL-RANK. La señalización RANK es transducida por el factor 2 y 6 asociados al receptor del TNF (TRAF2, TRAF6), llevando a la activación de NFκB y quinasa Jun (JNK), que estimulan la diferenciación y activación de osteoclastos. M-CSF, factor estimulante de colonias de monocitos. Tomado con autorización.⁶

experimentalmente.⁵ El tratamiento de estos animales con OPG evitó la destrucción osteocartilaginosa. Resultados similares han sido obtenidos con ratas ovariectomizadas y estudios clínicos con mujeres posmenopáusicas.⁷

Bajo condiciones fisiológicas, la formación osteoclástica requiere interacciones de contacto célula a célula entre los osteoblastos y los precursores osteoclásticos. Los osteoblastos expresan RANKL en su membrana celular en respuesta a distintos estímulos como la hormona paratiroidea, la vitamina $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y la IL_{11} (figura 1). Por el contrario, en ciertas condiciones patológicas, como la AR, las células T secretan una forma soluble de RANKL que actúa directamente sobre precursores osteoclásticos induciendo resorción ósea, sin necesidad de contacto celular (figura 2). Esta forma soluble de RANKL es el resultado del procesamiento de la proteína transmembranal por una proteasa similar a la TACE (enzima convertidora de $\text{TNF}\alpha$), encargada del procesamiento del $\text{TNF}\alpha$ de membrana.⁵ RANKL parece jugar un papel mayor en la resorción ósea fisiológica. Por el contrario, tanto las vías dependientes como independientes de RANKL están implicadas en la resorción ósea patológica.⁶

Se ha demostrado que los niveles de la forma soluble de RANKL están elevados, mientras que los niveles de OPG

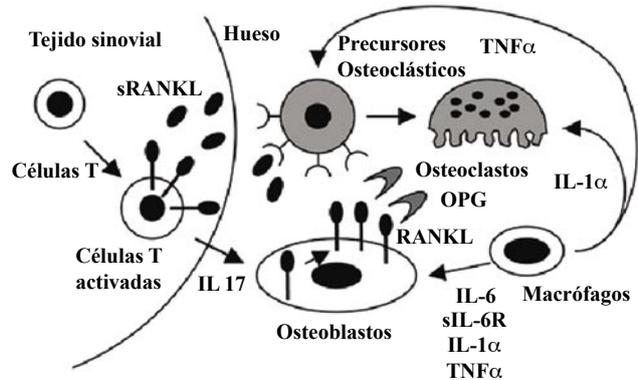


Figura 2. Posible mecanismo de formación osteoclástica por células T activadas en AR. Las células T activadas presentes en el tejido sinovial también producen RANKL de membrana, que pueden ser procesados enzimáticamente, resultando en la forma soluble sRANKL. Las células T activadas también producen IL-17 la cual induce RANKL por vía PGE2 en osteoblastos, IL-6 y su receptor soluble, IL-1α y $\text{TNF}\alpha$ derivadas de macrófagos que inducen RANKL en osteoblastos. $\text{TNF}\alpha$ actúa directamente sobre precursores de osteoclastos, estimulando la osteoclastogénesis por un mecanismo independiente de RANKL-RANK. IL-1 también induce la activación osteoclástica independiente de RANKL. OPG, osteoprotegerina. Tomado con autorización.⁶

están disminuidos en líquido sinovial de pacientes con AR. Por lo tanto en la AR existe una relación RANKL/OPG alterada. Las concentraciones de RANKL soluble en el líquido sinovial de pacientes con AR son muy superiores a las de pacientes con osteoartritis (OA), gota o trauma.⁶ De la misma manera, las células T presentes en la sinovial reumatoidea expresan mRNA para RANKL *in vitro*, a diferencia de los pacientes con OA o controles sanos.⁵

Estudios *in vitro* han demostrado que RANKL induce diferenciación osteoclástica en células pluripotenciales murinas y en mononucleares de sangre periférica humana en presencia de M-CSF. Los ratones *knockout* (-/-) para RANKL muestran una severa osteopetrosis con oclusión total del espacio trabecular normalmente ocupado por la medula ósea.^{2, 3, 5, 6} Los modelos murinos RANKL (-/-) carecen de osteoclastos, pero tienen células precursoras normales que se diferenciaron hacia osteoclastos al ser incubadas con osteoblastos normales (RANKL+/+). Un hallazgo interesante es que estos ratones RANKL (-/-) muestran defectos en la diferenciación de las células B y T, y no tienen ganglios linfáticos. Esto sugiere un papel de RANKL en la diferenciación de las células linfoides así como en la organogénesis del tejido linfóide.

Además de su papel bien conocido en la resorción ósea, RANKL parece influir en varios aspectos del sistema inmune. Uno de ellos, es que interacciones RANKL-RANK expresados por linfocitos T y células presentadoras de antígenos (APCs) tipo células dendríticas, respectivamente, hacen parte de la sinapsis inmunológica, llevando a una

mayor supervivencia de la APC. Para algunos autores, este mecanismo podría estar implicado en la perpetuación de la respuesta inflamatoria en la AR.⁵ Por otra parte, está claramente demostrado que modelos *knockout* de RANKL o de su receptor presentan trastornos en el desarrollo de los órganos linfoides secundarios, principalmente ganglios linfáticos, y tienen defectos en la diferenciación de linfocitos B y T. Finalmente, los ratones deficientes en RANKL padecen una deficiencia de células B en el bazo.⁴

Papel de la IL-17 en la destrucción articular. En varios estudios se ha demostrado que los niveles de IL₁₇ se encuentran significativamente más elevados en el líquido sinovial de pacientes con AR que en los pacientes con OA. Anticuerpos dirigidos contra la IL-17 inhiben significativamente la formación osteoclástica. Los resultados de estudios *in vitro* sugieren que la IL-17 expresada en células T CD4+ de la membrana sinovial de pacientes con AR actúa sobre osteoblastos estimulando la producción de PGE₂ mediante la vía de la COX₂, e induce la expresión de RANKL favoreciendo la diferenciación osteoclástica. La IL₁₇ induce, además, la producción de metaloproteinasas de la matriz en monocitos/macrófagos a través de la síntesis de PGE₂. La IL₁₇ estimula también la producción de otras citoquinas inflamatorias implicadas en la resorción ósea patológica como TNF, IL₁ e IL₆, IL₈ y RANKL.^{5, 6} Inyecciones de IL₁₇ aceleran la erosión ósea en un modelo murino de artritis, mientras que el bloqueo de esta citoquina suprime la sinovitis y la destrucción articular.⁵

Papel de las células T en la regulación de la osteoclastogénesis en la AR. Los linfocitos T de memoria productores del patrón de citoquinas Th1, se caracterizan fenotípicamente por expresar CD₄₅R0+, y que son la célula predominante en la sinovial reumatoidea, dirigen la respuesta autoinmune perpetua y son, por lo tanto, los principales responsables del daño articular. La destrucción ósea característica de la enfermedad, no es la excepción. Esas células T activadas son capaces de desencadenar osteoclastogénesis a través de RANKL soluble, como se mencionó anteriormente. Ratones deficientes en el ligando inhibitorio de moléculas coestimuladoras presentes en la membrana de las APCs, expresado por los linfocitos T (CTLA-4), desarrollan una severa osteopetrosis presuntamente debido a un estado de activación no controlado de los linfocitos T.⁵

Las células T regulan, además, la osteoclastogénesis de manera indirecta a través de la secreción de IL₁₇ e IL₁₈. La primera induce la expresión de RANKL en osteoblastos. La IL₁₈, por su parte, inhibe la formación osteoclástica por inducción del GM-CSF y estimula la expresión de OPG en osteoblastos y células estromales de la médula ósea. El IFN γ , también secretado por células T, suprime la osteoclastogénesis interrumpiendo la vía RANKL-RANK. La IL-18, secretada por osteoblastos, actúa sobre las células T generando la síntesis de GM-CSF e IFN γ (figura 3). Sin embargo, estos efectos reguladores de la IL-18 se pierden en modelos animales deficientes en GM-CSF, pero no en

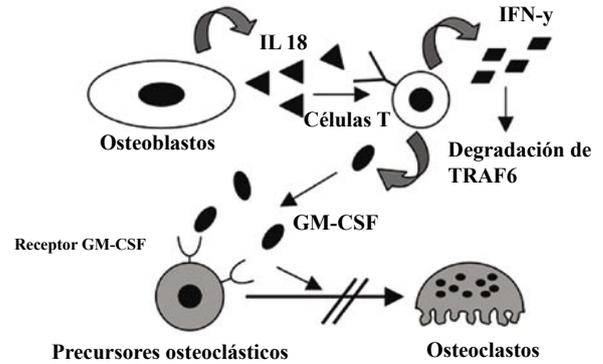


Figura 3. Mecanismo propuesto de la acción inhibitoria de la diferenciación osteoclástica por IL-18. IL-18 secretada por osteoblastos actúa sobre linfocitos T, los cuales generan factor estimulante de colonias de granulocitos monocitos (GM-CSF) e IFN γ , que son potentes inhibidores de la formación osteoclástica por lo menos *in vitro*. Cuando GM-CSF se une a su receptor GM-CSFR (presente en precursores osteoclásticos) la osteoclastogénesis es inhibida por completo. La degradación de TRAF6 por IFN γ también lleva a inhibición de la osteoclastogénesis. La acción inhibitoria de la IL-18 sobre la osteoclastogénesis es a través de GM-CSF, no IFN γ . Tomado con autorización.⁶

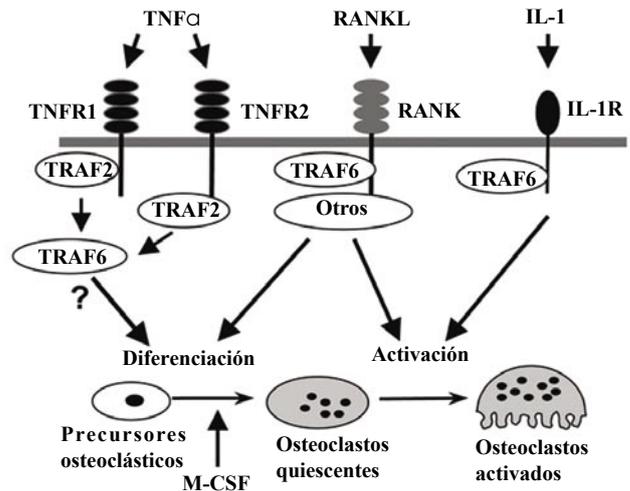


Figura 4. Vías de señalización de TNF α , RANKL e IL-1 en la diferenciación y activación osteoclástica. TNF α se une a su receptor tipo 1 (TNFR1) y tipo 2 (TNFR2), RANKL se une a RANK, e IL-1 se une a su receptor (IL-1R). TNFR1 y TNFR2 están ligadas a TRAF2 mientras que IL-1R se une a TRAF6. RANK se une a TRAF6 y otros TRAFs (factores asociados al receptor del TNF). M-CSF, factor estimulante de colonias monocito. Tomado con autorización.⁶

modelos *knockout* para IFN γ , sugiriendo un papel fundamental del GM-CSF en la regulación de la resorción ósea en la AR.⁶

Papel del TNF e IL-1 en la resorción ósea. El TNF estimula la osteoclastogénesis por un mecanismo independiente de RANKL. La señalización intracelular desencadenada vía RANK involucra los factores asociados al receptor del TNF (TRAFs), TRAF₆ o TRAF₂, mientras que las señales de la interacción TNF con TNFR tipo I o II son traducidas por TRAF₂. El TNF estimula la diferenciación de los osteoclastos, pero no su activación. En contraste, la IL₁ no induce la diferenciación osteoclástica, pero estimula la actividad de los osteoclastos formados. Entonces, la acción de estos mediadores inflamatorios podría considerarse aditiva, en lo que a resorción ósea se refiere. Como IL_{1R} desencadena señales mediante la vía de la TRAF₆, pero no TRAF₂, se deduce que TRAF₆ es un prerrequisito para la activación osteoclástica (figura 4).⁶

Factores anti-osteoclastogénicos. Es bien conocido que ciertas citoquinas anti-inflamatorias, como IL₄ e IL₁₀, tienen efecto protector de la destrucción tisular en AR,¹ probablemente debido a su efecto antagonista de citoquinas pro-inflamatorias responsables del daño articular en la enfermedad (IL₁, TNF). Sin embargo, las concentraciones de estas citoquinas anti-inflamatorias son insuficientes para cumplir este papel antagonista en los pacientes con AR. El papel del IFN γ y el GM-CSF ya fueron descritos, siendo GM-CSF primordial en el proceso de regulación.⁶

Implicaciones terapéuticas

El entendimiento de que la AR es una enfermedad mediada por el sistema inmune llevó al uso de inmunosupresores (algunos más bien inmunomoduladores) como metotrexate, antimaláricos, ciclosporina, azatioprina y leflunomida, mejorando los síntomas del paciente reumático y su calidad de vida.⁸ Más recientemente, con el conocimiento del papel de las diferentes citoquinas en la cascada inflamatoria se han diseñado fármacos sintéticos contra el TNF y la IL₁, con resultados, hasta la fecha satisfactorios.

Del mismo modo, el conocimiento del sistema RANKL/RANK/OPG y su participación en la destrucción ósea de la AR y otras condiciones (osteoporosis, malignidad) ha permitido el desarrollo de esfuerzos por conseguir un agente terapéutico para la resorción ósea patológica. Ejemplo de ello, son los estudios con OPG en modelos murinos de ratas ovariectomizadas y estudios clínicos con mujeres posmenopáusicas.⁷

Así también, se ha diseñado una vacuna dirigida contra RANKL que parece ser efectiva en el modelo murino. La vacuna fue desarrollada modificando el dominio similar al TNF de RANKL e incorporándolo a un epítipo promiscuo para células T, que al ser inoculada desencadena la producción policlonal de anticuerpos contra RANKL.⁷ Un hallazgo interesante, es que los animales inmunizados no

presentan los trastornos de organogénesis linfóide que padecen los ratones de modelos *knockout* para RANKL.

Evaluación radiológica en artritis reumatoidea

Los hallazgos radiográficos patológicos en los pacientes con AR son una característica *sin equanom* de la enfermedad; de hecho, es uno de los criterios de clasificación propuestos por el Colegio Americano de Reumatología.⁹ La radiografía convencional es actualmente el método estándar para cuantificar el daño óseo en pacientes reumatoideos. La toma de una serie de radiografías durante la evolución de la enfermedad se convierte en un método simple, económico y permanente para obtener información objetiva acerca del daño tisular acumulativo durante la progresión de la enfermedad.¹⁰

La radiografía convencional presenta muchas ventajas, pero también algunas desventajas. Como se expuso anteriormente, el método radiológico simple es económico, fácil de realizar y ampliamente disponible. Sus resultados son rápidos y se convierte en un registro permanente que puede ser fácilmente estudiado. Además, la mayoría de los estudios publicados, donde se determina la progresión de la enfermedad, o los efectos de los diversos medicamentos, se realizan evaluando radiografías convencionales.¹¹ Pero el método presenta varias desventajas, las cuales pueden ocultar o aumentar diversos hallazgos. Limitaciones técnicas incluyen la posición del paciente en el momento de la toma. Otras limitaciones incluyen el hecho que las erosiones óseas y la disminución del espacio articular (pinzamientos) puede ocurrir en fases tardías de la enfermedad, y los cambios tempranos pueden no detectarse por los métodos radiológicos convencionales. Además, la progresión radiográfica puede continuar incluso después de que el puntaje más alto de daño haya sido asignado por los diferentes métodos utilizados.¹²⁻¹⁵

En la radiología simple los cambios característicos corresponden a edema de tejidos blandos, disminución simétrica del espacio articular, osteopenia yuxtaarticular y erosiones óseas. Estas alteraciones pueden generar, finalmente, anquilosis de la articulación y mal alineamiento de ésta.

La importancia de determinar el daño por medio de la radiografía radica en que existe una relación fuerte entre éste y la incapacidad en los pacientes.¹⁶ Los hallazgos de los diversos estudios demuestran que el daño articular severo, determina consecuencias graves para los pacientes.

Se han descrito diferentes métodos para evaluar el daño radiológico presente en pacientes con AR. El primero de estos fue descrito en 1949 por Steinbrocker.¹⁷ Luego se describieron otros métodos, como el de Kellgren y Lawrence,¹⁸ Larsen *et al*,¹⁹ y Sharp.¹² Algunos de estos con mayor dificultad para su aplicación y otros con



Figura 5. Las radiografías ilustran diferentes puntajes de erosiones (E) y disminución del espacio articular (N : Narrowing), por el método de Sharp. Las erosiones son calificadas de 0 a 5 y la disminución del espacio articular de 0 a 4. La primera radiografía corresponde a una articulación normal (puntajes de 0). Las dos últimas radiografías corresponden a cambios avanzados (para erosiones 4 y 5 y disminución del espacio articular de 3 y 4 , respectivamente). Tomado con autorización.²⁰

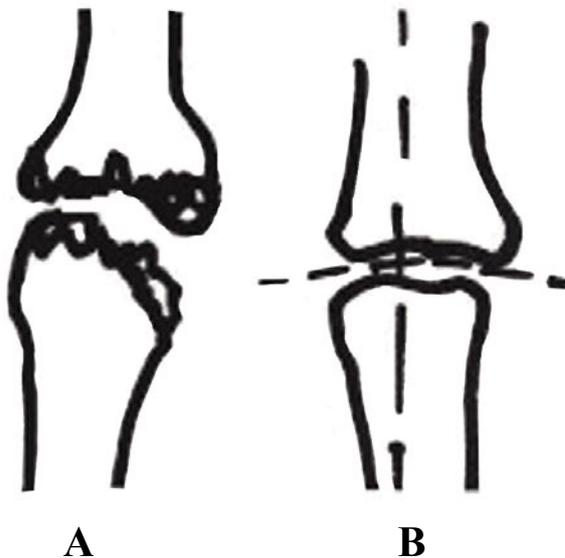


Figura 6. A. Cuando se presenta una destrucción importante, con pérdida sustancial de hueso, se asigna un puntaje de 4 para disminución del espacio articular de 4 y de 5 para las erosiones. B. El puntaje para las erosiones es determinado por el número de cuadrantes involucrado en el proceso. Tomado con autorización.²⁰

menor sensibilidad al cambio durante la evolución de la enfermedad. En 1971, Sharp describió un método de evaluación del daño radiológico en donde se realizan mediciones en diferentes articulaciones de las erosiones óseas y la disminución del espacio articular (o pinzamiento)

to) y le otorga a ellas un puntaje.¹² En 1985, el mismo autor, luego de un cuidadoso estudio, redujo el número de articulaciones evaluadas, disminuyendo así el tiempo necesario para la medición, manteniendo la información útil suministrada por su método anterior.¹³ Por éste, que es uno de los más empleados con algunas modificaciones, se realiza una medición de las erosiones óseas en 17 espacios articulares, y en 18 articulaciones se evalúa la disminución del espacio articular. Las erosiones se califican de 0 a 5. Cero corresponde a una articulación sin erosiones y 5 a la destrucción completa. De 1 a 4 se califican las erosiones por cuadrantes (figura 5).²⁰ El puntaje total corresponde a la suma en números absolutos de todos los puntajes anteriormente mencionados. En la figura 6 se observa la evaluación de los diferentes puntajes asignados por el índice de Sharp, desde una articulación normal (0 para erosiones y pinzamiento), hasta la articulación más comprometida (puntaje 5 en erosiones y 4 en pinzamiento).

Métodos modernos como la resonancia nuclear magnética (RNM) y la ultrasonografía, son de potencial valor para la medición de la progresión de la enfermedad.^{21, 22} Las ventajas de la RNM, entre otras, es que puede detectar el daño articular y del hueso más rápido que la radiografía convencional, puede discriminar entre la articulación y los tejidos blandos, mejorando así la evaluación específica de la articulación; por otro lado, no utiliza radiación. La principal desventaja es su alto costo. Se ha concluido que la RNM es el método ideal para detectar cambios tempranos en AR.

Conclusión

Los DMARDs tipo metotrexate, sulfazalazina o más recientemente leflunomida y agentes biológicos anti-citoquinas han mejorado las expectativas de los pacientes, y han demostrando ser capaces de modificar el curso de la enfermedad y retardar la progresión radiológica.^{23, 24} Sin embargo, el pronóstico de la enfermedad sigue siendo sombrío y muchos de los pacientes evolucionan inevitablemente a deformidad e incapacidad funcional, con todas las implicaciones sociales, económicas y de calidad de vida que esto implica.^{1, 25} De manera que, solo en la medida en que se conozcan los mecanismos últimos que causan la destrucción osteocartilaginosa en la AR podremos brindar mejores tratamientos y un mejor futuro a los pacientes.

Finalmente, se debe tener en cuenta que los procesos de resorción ósea fisiológica y patológica comparten probablemente un mismo mecanismo que implica el sistema RANKL/RANK/OPG, lo que le da aún más validez a la aseveración anterior. Se ha descrito la radiografía simple como método de evaluación estándar, pero otros métodos de imágenes pueden ofrecer otro tipo de información complementaria y en algunos casos más temprana. Sin lugar a dudas, el desarrollo constante de investigaciones en el

campo de la osteoclastogénesis, conducirá al estudio de moléculas como posibles blancos terapéuticos para prevenir el daño articular y óseo en pacientes con AR.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado en parte por Colciencias (Contrato 2213-04-12672).

Summary

Bone resorption in Rheumatoid Arthritis: molecular aspects and radiological correlation. Bone resorption is a normal process that may increase in some morbid conditions such rheumatoid arthritis (RA). Recently, it has been described a group of molecules implicated in this phenomenon: the RANKL/RANK/OPG system. RANKL, expressed in osteoblasts and other cellular types, binds to its receptor RANK in osteoclasts progenitors, allowing their maturation and activation. OPG is a soluble receptor for RANKL, that avoids the RANKL/RANK interaction. T lymphocytes and synovial fibroblasts can abnormally produce a soluble form of RANKL, which is a possible mechanism of bone destruction in patients with RA. Also, inflammatory cytokines such as TNF α and IL-1 β , are evidently involved (TNF α stimulates osteoclastogenesis and IL-1 β stimulates the activity of the osteoclast formed). Regardless of the new imaging techniques with better resolution, a simple plain X Ray continues to be the gold standard to evaluate pathologic bone changes in RA.

Key words: Rheumatoid arthritis, osteoclastogenesis, RANK, RANKL, OPG.

Referencias

1. Scott DL, Symmns DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987; 1:1108-11.
2. Gravalles EM. Bone destruction in arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: ii84-ii6
3. Goldring SR. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14:406-10.
4. Roux S, Orcel P. Bone loss factors that regulate osteoclast differentiation: an update. *Arthritis Res* 2000; 2:451-6.
5. Romas E, Gillespie MT, Martin TJ. Involvement of receptor activator of NF kB ligand and tumor necrosis factor alpha in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Bone* 2002; 30:340-6.
6. Udagawa N, Kotake S, Kamatani N, et al. The molecular mechanism of osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4: 281-9.
7. Juji T, Hertz M, Aoki K, et al. A novel therapeutic vaccine approach, targeting RANKL, prevents bone destruction in bone-related disorders. *J Bone Miner Metab* 2002; 20:266-8.
8. Smith J, Haynes M. Rheumatoid arthritis: a molecular understanding. *Ann Intern Med* 2002; 136:908-22.
9. Kaye JJ. Radiographic methods of assessment (scoring) of rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin N Am* 1991; 17: 457-70.
10. Boers M, van der Heijde D. Prevention or retardation of joint damage in rheumatoid arthritis. *Drugs* 2002; 62:1717-24.
11. Ory PA. Interpreting radiographic data in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:597-604.
12. Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, et al. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis: correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis Rheum* 1971; 14:706-20.
13. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 1985; 28:1326-35.
14. van der Heijde DM. Radiographic imaging: the "gold standard" for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39 (suppl 1): 9-16.
15. van der Heijde DM. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 2000; 27: 261-3.
16. Scott DL, Pugner K, Kaarela K, et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39:122-32.
17. Steinbrocker O, Traeger GH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949; 140:659-62.
18. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16:485-93.
19. Larsen A, Kale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn* 1977; 18:481-91.
20. Strand V, Sharp JT. Radiographic data from recent randomized controlled trials in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:21-34.
21. Alasaarela E, Suramo I, Tervonen O, et al. Evaluation of humeral head erosions in rheumatoid arthritis: a comparison of ultrasonography, magnetic resonance imaging, computed tomography and plain radiography. *Br J Rheumatol* 1998; 37:1152-6.
22. Poleksic L, Zdravkovic D, Jablanvic D, et al. Magnetic resonance imaging of bone destruction in rheumatoid arthritis: comparison with radiography. *Sker Radil* 1993; 22:577-80.
23. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:328-46.
24. Ory PA. Interpreting radiographic data in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:597-604.
25. Cadena J, Vinaccia S, Pérez A, et al. The impact of disease activity on the quality of life, mental health status, and family dysfunction in Colombian patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2003; 9:142-50.