

# ARTRITIS REUMATOIDE

*Fisiopatología III*

*José Francisco Perez Perez*

*Dr. Miguel Basilio Robledo*

# DEFINICION

Es una enfermedad inflamatoria crónica de origen desconocido que se caracteriza por poliartritis simétrica y periférica y es la forma más común de artritis inflamatoria crónica.

Como la artritis reumatoide activa persistente ocasiona a menudo destrucción ósea y del cartílago articular con incapacidad funcional



**MANIFESTACIONES**

Inflamación de las articulaciones, tendones, bolsas sinoviales.

Rigidez matinal de las articulaciones

- que dura 1 hora y desaparece en la actividad física

Afección de las primeras articulaciones de manos y pies

Los datos iniciales de la afectación articular pueden ser:

- monoarticular, oligoarticular poliarticular, con distribución simétrica

Algunas personas no presentan los suficientes numero de articulaciones defectuosas como para diagnosticar

- Artritis reumatoide ARTRITIS REUMATOIDE INDIFERENCIADA.

Afectaciones de las articulaciones

- Metacarpofalángicas, Interfalángicas proximales, interfalángicas distales

SIGNO DEFINITORIO

- tenosinovitis de tendones flexores, disminuya el arco de movimiento, aminore la potencia de prensión y hace que los dedos asuman posturas de contractura.

DEFORNIDAD EN CUELLO DE CISNE

- La hiperextensión de las articulaciones interfalángicas proximales con flexión de la articulación articulaciones interfalángicas distales

**MANIFESTACIONES CLINICAS**

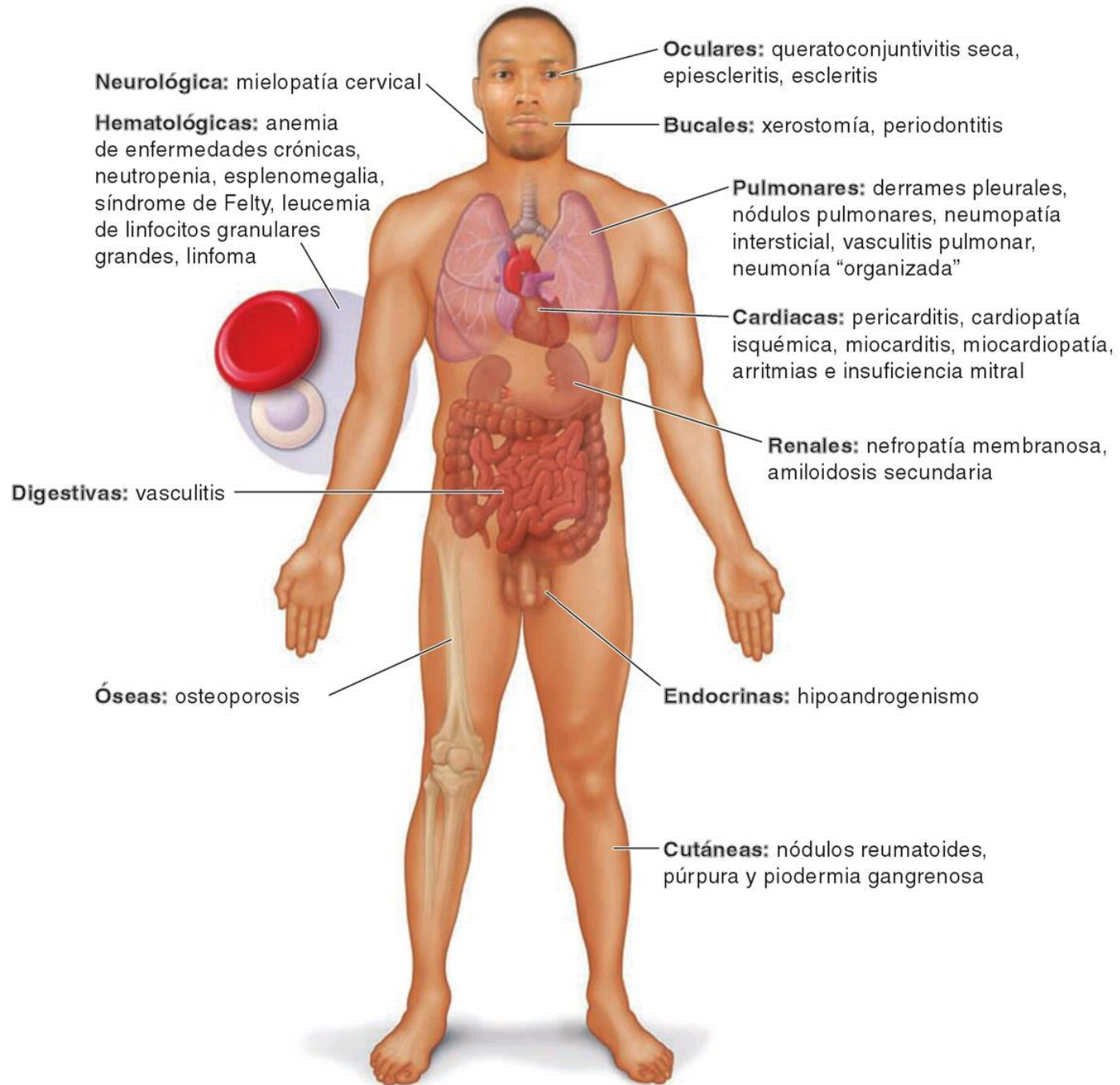
## DEFORMIDAD DE BOTONERO

- Flexión de la articulación interfalángicas proximales con hiperextensión de la articulación interfalángicas distales.

## ANOMALIA ATLANTOAXOIDEA de la columna cervical

- originar mielopatía compresiva y disfunción neurológica
- SIGNOS Y SINTOMAS CONSTITUCIONALES
- pérdida de peso, fiebre  $>$  a  $38.2\text{ C}^{\circ}$  , fatiga
- malestar general, depresión y en los casos más graves, caquexia





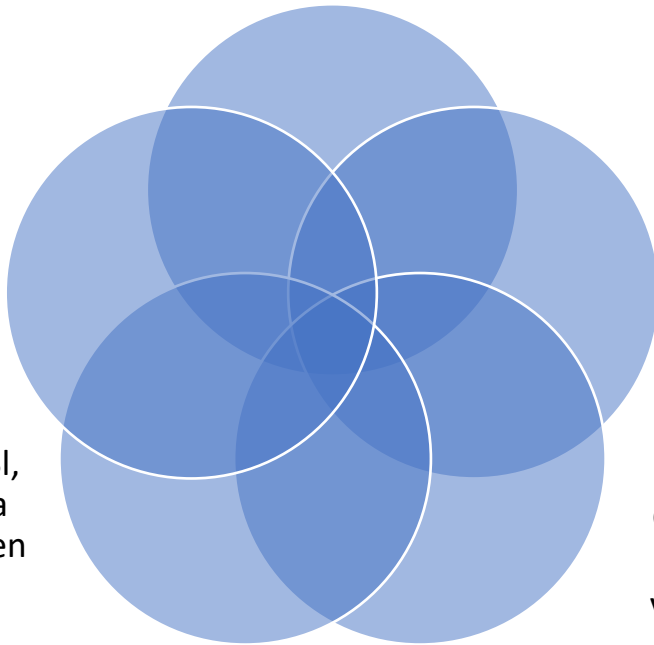
# Manifestaciones Extraarticulares

Figura 321-2 Manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide.

# CONSIDERACIONES GENETICAS

Los alelos que confieren de modo indudable el máximo riesgo de RA

Llamado epítipo compartido



están dentro del complejo mayor de histocompatibilidad

Los alelos de HLA-DRB1, que se vinculan con la enfermedad, comparten una secuencia de aminoácidos en posiciones 70-74 en las terceras regiones hipervariables de la cadena de HLA-DRB

Gran parte del riesgo depende de la variación alélica en el gen HLA-DRB1 que codifica la molécula en la cadena B de MHCII.



# FACTORES DEL ENTORNO

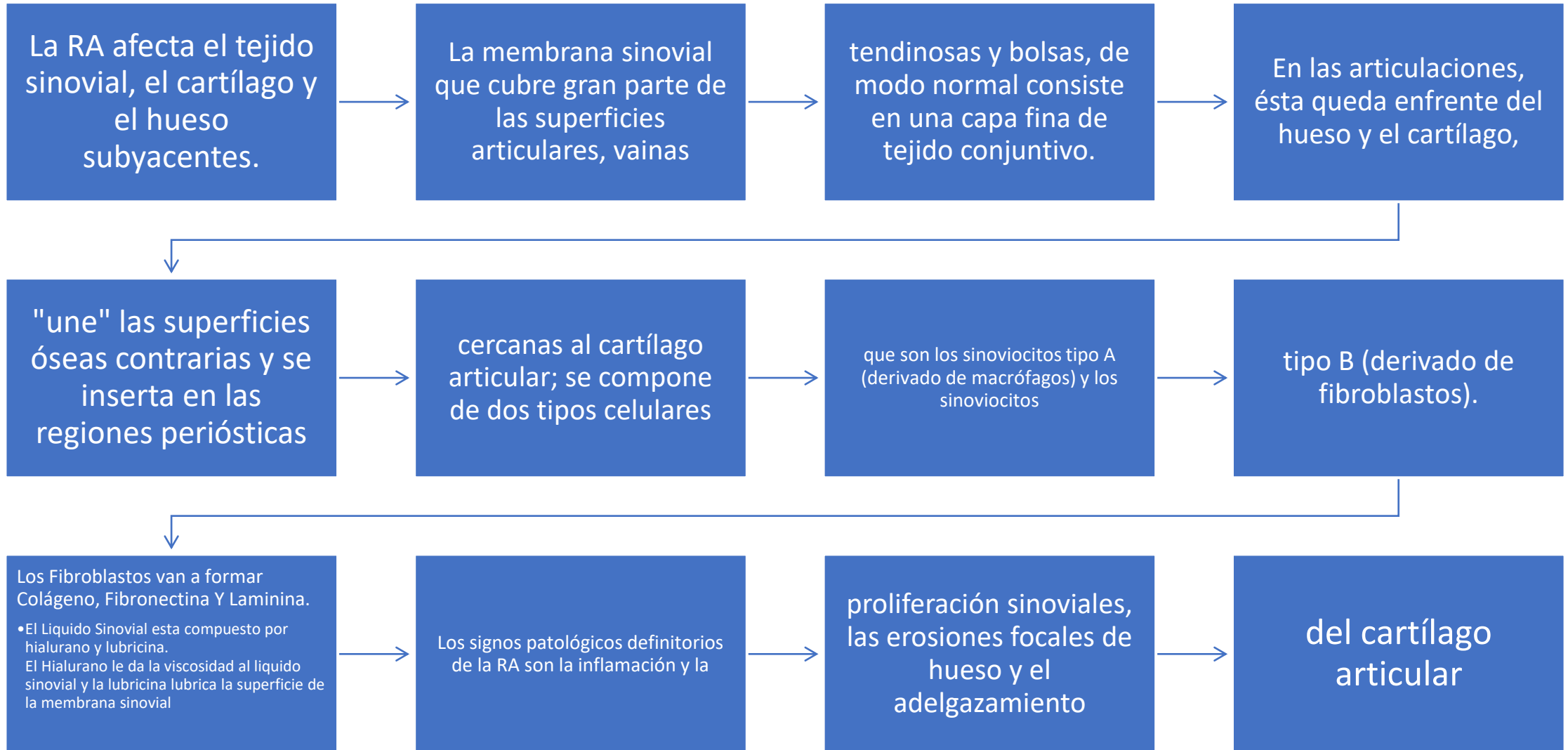
El TABAQUISMO  
aumenta el  
riesgo a  
padecer Artritis  
Reumatoide





# **HISTOPATOLOGIA**

An abstract graphic on the right side of the page, consisting of several overlapping, rounded shapes in various shades of blue and purple. The colors transition from a light cyan at the bottom to a deep purple at the top. The shapes are fluid and organic, creating a modern, artistic background.



La inflamación crónica causa hiperplasia de la membrana sinovial y la formación de pannus



Una membrana celular engrosada que contiene sinoviocitos del tipo de los fibroblastos y tejido fibrovascular reactivo a la granulación que invade el cartílago y el hueso subyacente.



El infiltrado inflamatorio está compuesto de no menos de seis tipos celulares: linfocitos T y B, plasmocitos, células dendríticas, células cebadas y en menor proporción, granulocitos.



Los factores de crecimiento secretados por fibroblastos y macrófagos sinoviales inducen la Angiogénesis en la capa sinovial inferior para satisfacer las mayores necesidades de oxígeno y nutrición exigidas por los linfocitos infiltrantes y el tejido sinovial en expansión



El daño estructural al cartílago mineralizado y al hueso subcondral es mediado por el osteoclasto, célula gigante multinucleada que se identifica por su expresión de CD68, por fosfatasa ácida resistente a tartrato, por la catepsina K y el receptor de calcitonina. Surge en la zona limítrofe de pannus y hueso y al final forma lagunas de resorción

**PATOGENIA**

An abstract graphic on the right side of the page, consisting of several overlapping, rounded shapes in various shades of blue and purple. The colors range from a light, pale blue to a deep, dark purple. The shapes are fluid and organic, creating a modern, artistic background element.

Los anticuerpos contra CCP se dirigen contra péptidos desaminados

- Que son consecuencia de la modificación después de la traducción, por parte de la enzima PADI4.

Reconocen reacciones que contienen citrulina en diversas proteínas de matriz como

- filagrina, queratina, fibrinógeno y vimentina y aparecen en mayores niveles en el líquido sinovial, que en el suero.

Se ligan a un conjunto diverso de autoantígenos que comprenden el colágeno tipo II, gp-39 de cartílago de humanos

- Agregan, calpastatina, BiP (proteína ligadora de inmunoglobulina) y glucosa-6-fosfato isomerasa.



Las personas que fuman tienen mayor citrulinación de proteínas en el líquido broncoalveolar que las que no fuman.



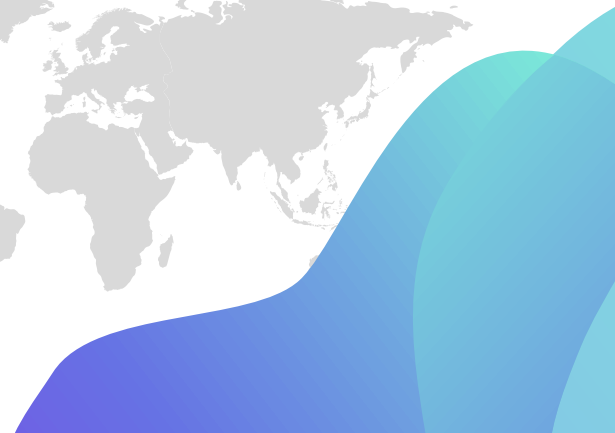
La patogenia de RA se basa en que los linfocitos T autorreactivos inducen la respuesta inflamatoria crónica.



En teoría, éstos podrían surgir en la artritis reumatoide, de una selección central anormal (tímica) por defectos de la reparación de DNA



Que originan un desequilibrio entre la muerte y la vida de los linfocitos T o de anomalías en el aparato de señales celulares que disminuyen el umbral de activación de linfocitos T.





Aa selección alterada del repertorio de linfocitos T en la periferia podría causar "transgresión" o pérdida de la tolerancia de los linfocitos T.

El correceptor CD4 en la superficie de los linfocitos T se une a sitios invariantes en las moléculas de MHC de clase II y

En segundo lugar, los linfocitos T CD4+ sin memoria

En tercer lugar, se ha demostrado que los linfocitos T CD4+

- Estabiliza el complejo de receptor de linfocitos T/péptido/ MHC durante la activación de linfocitos T.

- Abundan en el tejido sinovial de pacientes de RA, y podrían intervenir por un mecanismo de "complejo de culpa".

- son importantes en el comienzo de la artritis en modelos animales.

En la articulación reumatoide, por medio de mecanismos de contacto

intercelular y la liberación de mediadores solubles, los linfocitos T activados

Estimulan a los macrófagos y a los sinoviocitos similares a fibroblastos

Para generar mediadores proinflamatorios y proteasas que inducen la respuesta

Inflamatoria sinovial y destruyen el cartílago y el hueso.

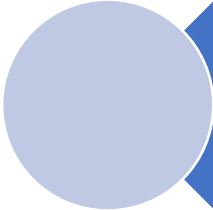
La activación de linfocitos T CD4+ depende de dos señales

la unión del receptor del linfocito T al péptido-MHC en células presentadoras de antígeno

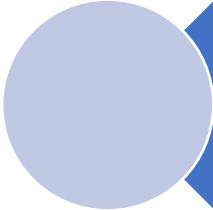
La unión de CD28 a CDS0/86 en las células presentadoras de antígeno.



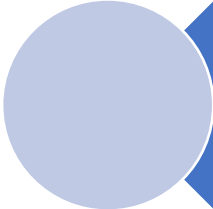




La activación de osteoclastos en el sitio del pannus está vinculada con la aparición de erosión focal de hueso.



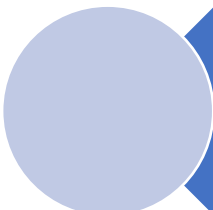
El receptor activador del ligando KB del factor nuclear es expresado por las células de estroma, los fibroblastos sinoviales y los linfocitos T.



El RANKL después de unirse a su receptor, el RANK, en los progenitores de osteoclastos estimula la diferenciación de estas células y la resorción de hueso.



La actividad del RANKL es regulada por la osteoprotegerinas



Un receptor del RANKL que bloquea la formación de osteoclastos.

## Los monocitos en la membrana sinovial

- Actúan como precursores de los osteoclastos y, si se exponen al factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF)
- A RANKL, se fusionan para formar policariones llamados proosteoclastos.

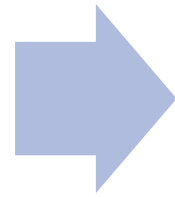
## Las citocinas, como

- TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-7
- Intensifican la expresión de RANKL en la articulación y con ello inducen la osteoclastogénesis.

## La estimulación de los osteoclastos

- también contribuye a la pérdida ósea generalizada y la osteoporosis.

La inflamación suprime la osteogénesis.



La citocina proinflamatoria TNF- $\alpha$  interviene de manera definitiva en la supresión activa de la formación de hueso.



**DIAGNOSTICO**



**CUADRO 351-1 Criterios de clasificación de la artritis reumatoide**

		<b>PUNTUACIÓN</b>
Afectación de articulaciones	Una articulación grande (hombro, codo, cadera, rodilla o tobillo)	0
	2-10 articulaciones grandes	1
	1-3 articulaciones pequeñas (MCP, PIP, IP del pulgar, MTP, carpos)	2
	4-10 articulaciones pequeñas	3
	>10 articulaciones (como mínimo 1 articulación pequeña)	5
Análisis serológicos	Negatividad de RF y de ACPA	0
	Nivel positivo bajo de RF o de anticuerpos contra CCP ( $\leq 3$ veces el ULN)	2
	Positividad grande de RF o de anticuerpos contra CCP ( $>3$ veces el ULN)	3
Reactivos de fase aguda	CRP y ESR normales	0
	CRP o ESR anormales	1
Duración de los síntomas	<6 semanas	0
	$\geq 6$ semanas	1

**ESTUDIOS**



## ANALISIS DE LIQUIDO SINOVIAL

- El recuento de leucocitos en dicho líquido varía de 5000 a 50 000 células/ $\mu$ L,
- en comparación con el recuento de leucocitos
- <2 000 células/ $\mu$ L en un cuadro no inflamatorio
- como la osteoartritis.

## ESTUDIOS DE IMÁGENES

### RADIOGRAFIAS SIMPLES

- Edema de partes blandas
- Disminución simétrica
- del espacio articular y erosiones subcondrales
- En carpo y las manos (MCP y PIP) y los pies (MTP).

### ECOGRAFIA

- Un DOOPLER DE COLOR
- Para identificar erosiones en articulaciones