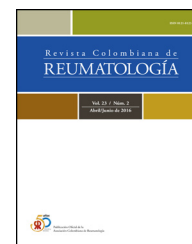




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Artículo de reflexión

Pannus y artritis reumatoide: evolución histórica y fisiopatológica

Luis Javier Cajas*, Alex Casallas, Yimy F. Medina, Gerardo Quintana y Federico Rondón

Unidad de Reumatología, Facultad de Medicina, Grupo de investigación Biología Celular y Autoinmunidad, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de febrero de 2018

Aceptado el 17 de mayo de 2018

On-line el 5 de septiembre de 2018

Palabras clave:

Pannus

Artritis reumatoide

Resonancia magnética

R E S U M E N

La proliferación del tejido sinovial, que es llamada pannus, se ha considerado como una manifestación tardía, inactiva e irreversible de la artritis reumatoide (AR), contrario a lo que históricamente se ha estudiado. Se realizó una búsqueda de la literatura para realizar una revisión narrativa e histórica respecto al surgimiento del término pannus y su papel en la artritis reumatoide. Estudios de microscopía de luz han mostrado el carácter destructivo de este tejido con hallazgos característicos de la AR, corroborados con microscopía electrónica años más tarde. Estos hallazgos llevaron a caracterizar el componente celular del pannus con gran número de células inmunológicas y de líneas celulares específicas con propiedades especiales como los sinoviocitos similares a fibroblastos. Este componente celular es el origen de una gran cantidad de citoquinas y proteinasas que perpetúan y causan el daño óseo y del cartílago. Este componente inflamatorio ha sido evidente también con el desarrollo de técnicas de imágenes, como la resonancia magnética y la ultrasonografía, que muestran un papel activo del tejido sinovial engrosado, junto a la hipervascularización en el daño articular y la reversibilidad de estos cambios tras el tratamiento. Las evidencias contempladas permiten concluir que el pannus como evidencia histológica (más que clínica) se refiere a la proliferación del tejido sinovial e incluye un gran componente celular activo que genera y perpetúa la inflamación y, por tanto, la enfermedad.

© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pannus and rheumatoid arthritis: Historic and pathophysiological evolution

A B S T R A C T

Pannus refers to synovial tissue proliferation, and has been considered a late, inactive and irreversible manifestation of rheumatoid arthritis (RA), contrary to historical findings. A literature search was performed on terminology about pannus and its historical role in the pathophysiology of RA. Light microscopy studies have shown the destructive impact

Keywords:

Pannus

Rheumatoid arthritis

Magnetic resonance

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ljaviercs.77@hotmail.com (L.J. Cajas).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.05.003>

0121-8123/© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

of pannus tissue with very specific abnormalities, corroborated a year later with electronic microscopy. Some of these findings are the isolation of the immunological cells inside the tissue, especially one cell line with particular capacities, called synoviocytes similar to fibroblasts. This cellular component is the source a large quantity of cytokines and proteinases that perpetuate and cause bone and cartilage damage. Inflammation has been seen in many image techniques, such as magnetic resonance and ultrasound. These show the role of tissue widening and hyper-vascularisation in tissue damage, and some reversibility after treatment of RA. With the evidence presented it is possible to conclude that pannus refers to a histological (more than clinical) term for synovial hypertrophy, and includes a large component of cell activity that generates and perpetuates inflammation and thus the disease.

© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El pannus desde los inicios de la descripción clínica de la artritis reumatoide (AR) ha mostrado tener un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad, y ha sido mejor entendido a medida que se han desarrollado técnicas histológicas, de biología molecular o de imágenes.

Se ha considerado al pannus en la clínica como una manifestación tardía, inactiva e irreversible de la enfermedad, siendo este un término netamente histológico. Esta confusión es aún más evidente cuando se refiere a la monitoría clínica de la AR, en donde se usan expresiones como pannus, sinovitis o sinovitis crónica, sin claridad de la actividad de la enfermedad.

Para la presente revisión se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos de Pubmed y Embase usando los términos *pannus*, *rheumatoid arthritis*, *ultrasonography*, *magnetic resonance* desde 1900 hasta 2015; se buscaron textos y libros no indexados respecto al tema para hacer una descripción narrativa e histórica acerca del pannus, su formación y el papel patológico en la AR.

Inicios de la descripción clínica e histológica del pannus en la artritis reumatoide

Aunque antes de 1859 se habían usado términos similares al de AR, fue Garrod (fig. 1) en el capítulo xv de su libro *The nature and treatment of gout and rheumatic gout*^{1,2} quien describió con gran precisión la enfermedad que conocemos hoy en día, la diferenció de la gota y la fiebre reumática, detalló en ilustraciones (fig. 2) las deformidades características y denotó el carácter grave de la enfermedad respecto a las otras, debido a su difícil control y a su curso clínico incapacitante.

A pesar de la exhaustiva descripción clínica de la AR, Garrod no hizo referencia al compromiso articular desde el punto de vista histopatológico. Décadas después William Ord, médico del St. Thomas's Hospital en Londres, en su escrito de 1880, publicado en el *British Medical Journal*, intentó aclarar algunas dudas respecto al término AR que, como anotó, era usado frecuentemente de forma inespecífica para catalogar enfermedades diferentes. Ord sugirió que este nombre se utilizara exclusivamente para el tipo de compromiso articular



Figura 1 – Fotografía de Sir Alfred Baring Garrod, 1819-1907³.

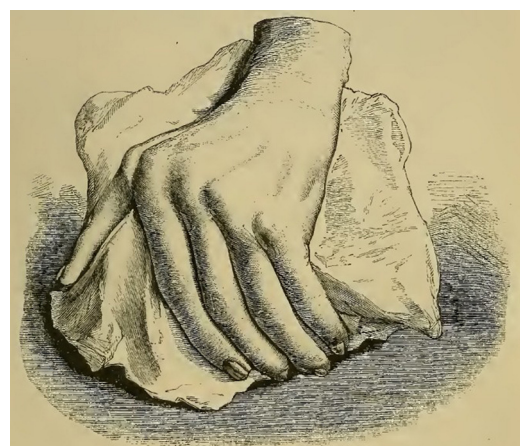


Figura 2 – Ilustración del libro de Garrod que muestra una mano deformada con desviación cubital causada por la artritis reumatoide^{1,2}.

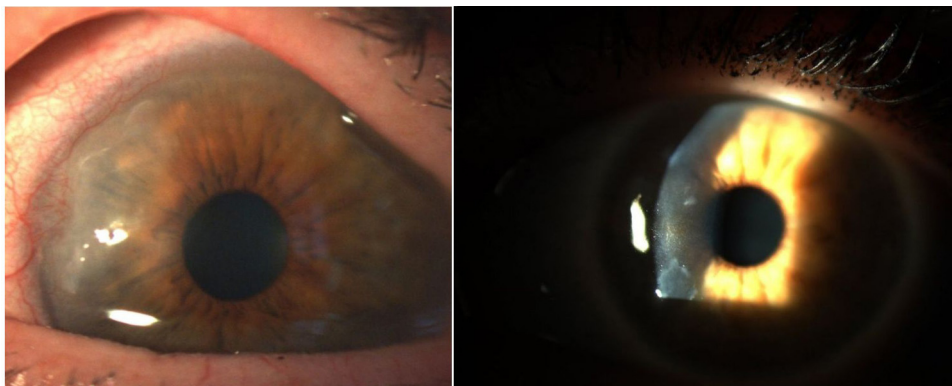


Figura 3 – Pannus corneal⁸.

inflamatorio y con derrame articular que no correspondiera a la gota, la fiebre reumática (reumatismo) o la escrófula, y que se caracterizaba por atrofia ósea y del cartilago junto con hipertrofia sinovial. Esta afirmación daba indicios de que existía una relación en la fisiopatogenia de la AR⁴.

En 1905 y 1909 Nichols y Richardson, en sus trabajos publicados en *Journal of Medical Research* y en *The Boston Medical and Surgical Journal*⁵, respectivamente, hicieron una de las mejores descripciones clinicopatológicas de las enfermedades reumáticas y diferenciaron 2 grupos de pacientes, uno que describió las características clínicas similares a la AR y el otro las características de la osteoartritis⁶. A pesar de que los 2 artículos de Nichols y Richardson hacen referencia a casos de artritis deformante no escrofulosa, la minuciosa representación del cuadro clínico, acompañada de fotos e imágenes radiográficas, claramente nos narra casos de AR. Estos autores recopilaban además una serie de muestras histológicas de 75 casos clínicos, y llegaron a una conclusión importante: existen 2 patrones histológicos de compromiso articular, uno de deterioro del cartilago articular y otro de engrosamiento de la membrana sinovial; este último guarda una estricta relación con la invasión del tejido óseo y del cartilago articular causando destrucción y, ocasionalmente, neoformación ósea desorganizada. En esta misma publicación de Nichols y Richardson se describe la artritis proliferativa con formación de un tejido de granulación muy vascularizado, con un componente celular de origen mesenquimal principalmente de la membrana sinovial y que lo denominaron como tejido similar a pannus. Esta es la primera vez que se usó el término pannus articular⁵. Es importante anotar que el término pannus ya se usaba en ese tiempo para describir en oftalmología algunos tipos de lesiones de la córnea, definido por la *American Academy of Ophthalmology* como crecimiento de tejido fibroso y vascular entre el epitelio y la capa de Bowman, se ve con frecuencia en casos de edema corneal crónico, tras la inflamación de la córnea⁷ (fig. 3). Ambos, pannus sinovial y pannus corneal, describieron las lesiones similares a un «paño», que es la traducción literal del inglés.

Algunas de las imágenes y descripciones del estudio de Nichols y Richardson de 1909⁵ se muestran en las figuras 4-6.

En 1959 Kulka publicó una revisión de la patogénesis de la AR⁹ teniendo como referencia el trabajo de Nichols y Richardson⁵, y clasificó las lesiones histológicas de la AR en



Figura 4 – Fotografía de microscopia de luz de la falange distal de un paciente que padecía de la enfermedad denominada, en esa época, como artritis proliferativa tipo extremo. Muestra la formación de tejido grueso de granulación que invade y destruye el cartilago articular^{5,6}.

3 tipos: el primero lo clasificó como cambios inflamatorios de la membrana sinovial, el segundo como la degeneración y la necrosis de tejido conectivo y el tercero como infiltración inflamatoria vascular de arteriolas y vénulas. El primer tipo de lesión corresponde al pannus descrito en 1909 por Nichols y Richardson, que consiste en un engrosamiento sinovial que causa la resorción del cartilago. Kulka encontró mediante microscopia de luz, por una parte, que la lesión destructiva del cartilago se caracterizaba por el crecimiento del tejido sinovial inflamado crónicamente o pannus y, por otra parte, que el tejido de granulación que proliferaba desde los espacios medulares subcondrales y que se extendía a través de la placa subcondral para unirse al pannus y rodearlo en un

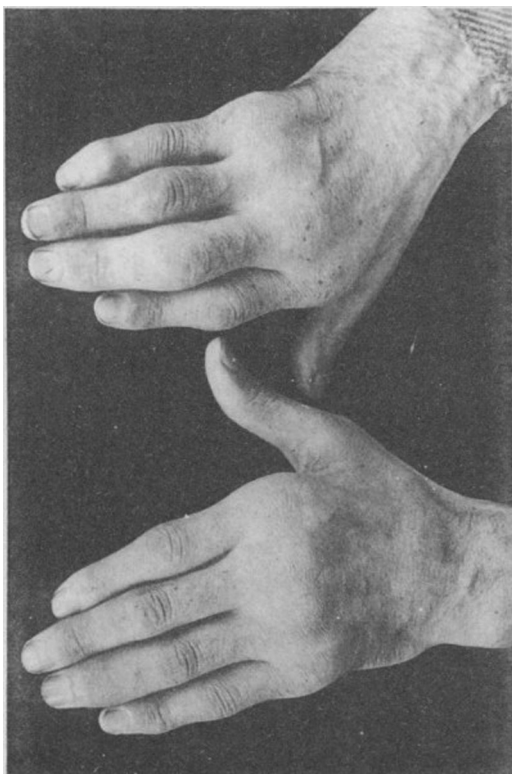


Figura 5 – Fotografía de las manos de un paciente de 35 años con antecedente de uretritis gonocócica, que desarrolló años más tarde y de forma progresiva poliartritis de pequeñas y grandes articulaciones. Clasificado como artritis proliferativa^{5,6}.

movimiento como en pinza puede progresar hasta aislar fragmentos de cartílago marginal (fig. 7)⁹.

Kulka en su trabajo definió los criterios histológicos para diagnosticar AR, si se cumplían con al menos 3 de las 5 características distintivas en ausencia de otro diagnóstico probable:

Hipertrofia vellosa.

Proliferación de células sinoviales superficiales generalmente en empalizada.

Infiltración marcada de células inflamatorias (linfocitos o células plasmáticas) con tendencia a formar nódulos linfoides.

Depósito compacto de fibrina.

Focos de células necróticas.

Aunque subrayó que ninguna de estas era específica, la combinación de 3 o más en ausencia de otras enfermedades era de considerable valor diagnóstico para AR (fig. 8).

Microscopia electrónica y modelo tumoral del pannus

En 1975 Kobayashi y Ziff¹⁰ realizaron estudios con microscopia electrónica del pannus y su unión con el cartílago, con el fin de ayudar a aclarar el proceso del daño articular. Aunque Ziff ya había descrito en 1960¹¹ alteraciones de la membrana sinovial, este autor, con Kobayashi, describieron que en el pannus podían originarse proteasas lisosomales que degradaban las mucoproteínas del cartílago y que podían ser secretadas en

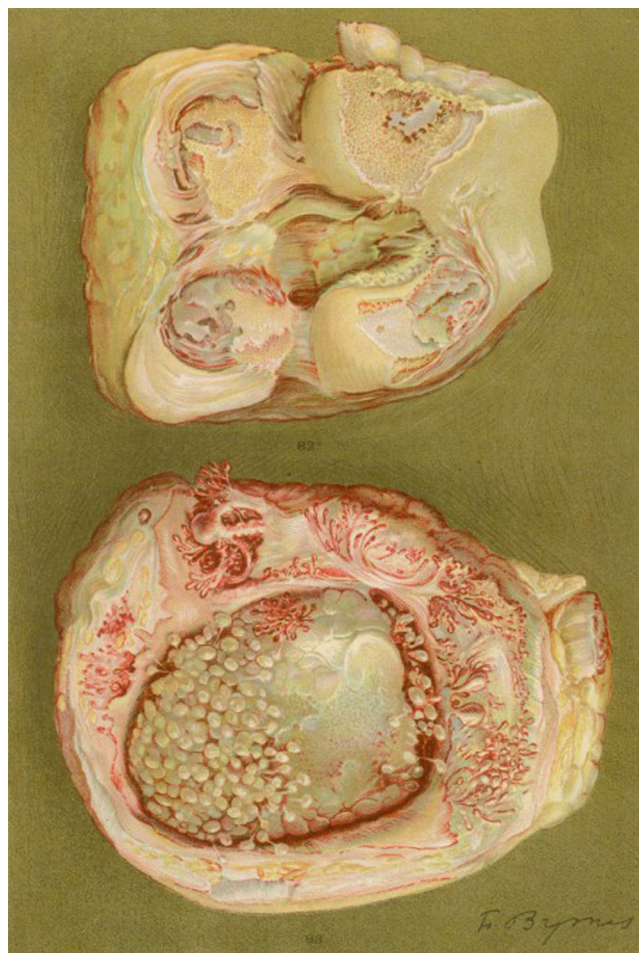


Figura 6 – Dibujo de la autopsia de una mujer de 40 años con clínica de poliartritis de grandes y pequeñas articulaciones que produjeron gran discapacidad y anquilosis. Se evidencia la pérdida del cartílago articular y de zonas de formación ósea que causan la anquilosis de la rodilla^{5,6}.

lugares específicos, como en los márgenes articulares donde ocurre la producción inicial del pannus, es decir, en la unión de la membrana sinovial con el cartílago articular¹².

Estos investigadores analizaron muestras de la unión sinovial-cartílago de 8 pacientes con diagnóstico de AR, encontrando 3 tipos de lesiones: en la primera lesión, una infiltración celular mononuclear de los vasos que penetran el cartílago formando, ocasionalmente, dentro de la matriz del cartílago, agregados o nidos celulares (además de células plasmáticas, linfocitos y granulocitos). En estos nidos encontraron, además, disolución del colágeno circundante, lo que llevó a la teoría de una secreción de enzimas proteolíticas (fig. 9). En el segundo tipo de lesión, una invasión directa al cartílago de células monocíticas y fibroblastos no bien diferenciados que se pueden manifestar como fagocíticas o fibroblásticas, que presentan un contenido granular amorfo citoplasmático con prolongaciones celulares que degradan la matriz cartilaginosa de colágeno que puede verse entre las extensiones celulares (fig. 10). En el tercer tipo de lesión el cubrimiento del cartílago por una capa gruesa de tejido fibroso y vascularizado que

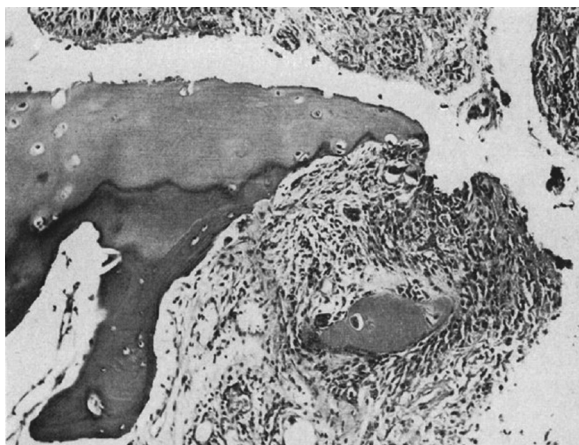


Figura 7 – Histología con microscopía de luz. Lesión destructiva en el margen de la articulación interfalángica. Se ve el tejido sinovial o pannus junto con el tejido de granulación, en lo que se denominó movimiento de pinza, y que aísla un fragmento de cartílago, señalado como «C»⁹.



Figura 8 – Histología con microscopía de luz. Clásica sinovitis de rodilla en AR que muestra hipertrofia vellosa, infiltración vascular y nódulos linfoides con un centro germinal en el extremo derecho⁹.

interviene con la vascularización normal del cartílago articular.

En las 2 décadas siguientes el papel protagonista del pannus en la fisiopatología de la enfermedad articular de la AR no se limitó únicamente a la descripción de la destrucción del cartílago. Edward Harris, en 1990¹³, publicó una de las revisiones más completas de la fisiopatología de la AR, clasificándola en 5 tipos según características inmunológicas y del daño articular. Describió que en los estadios iniciales (estadio 2) existía un papel de la sinovial no engrosada y la neovascularización mediada por citoquinas de los macrófagos¹⁴ con acumulación de linfocitos perivascuales¹⁵. Como lo había demostrado por microscopía electrónica Kobayashi¹⁰, los linfocitos, en su mayoría T CD4+¹⁶ con escasos T reguladores¹⁷ activan los linfocitos B locales madurando a células plasmáticas productoras de anticuerpos en el tejido sinovial¹⁸, lo que involucra este tejido como parte de la iniciación y la progresión de la enfermedad. Harris, además, describió que en estados más avanzados de la enfermedad (estadio 4) se

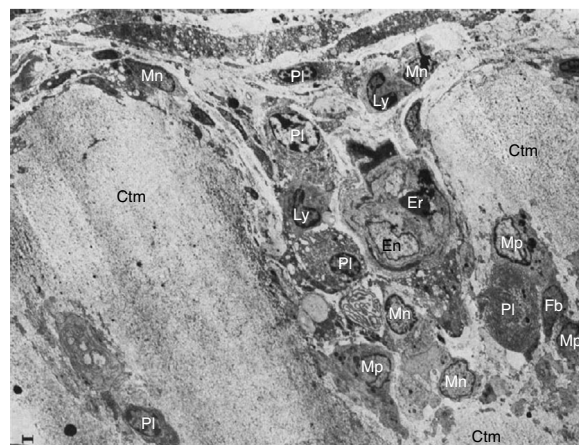


Figura 9 – Imágenes por microscopía electrónica del pannus. Se muestra la invasión de un vaso (En: endotelio; Er: eritrocito) en la unión del pannus y el cartílago (Ctm) por linfocitos (Ly), células plasmáticas (Pl), monocitos (Mn), macrófagos (Mp) y fibroblastos (Fb)¹⁰.

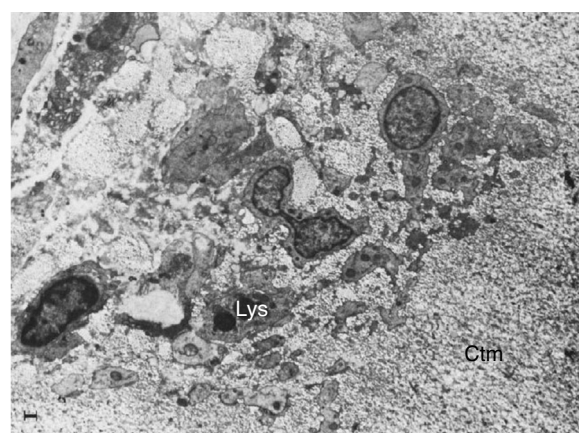


Figura 10 – Microscopía electrónica que muestra fibroblastos con lisosomas (Lys) inmersos y extensiones citoplasmáticas múltiples invadiendo la matriz del cartílago (Ctm)¹⁰.

inicia la proliferación extravagante de la sinovial llegando a pesar hasta 100 veces más de lo normal, lo que interpretó como un comportamiento similar al de un tumor con gran actividad celular de los sinoviocitos, como lo confirmó en medios de cultivo enriquecido que incluso crecían aislada y autónomamente¹⁹, lo que llevó a plantearse por primera vez el modelo de oncogenes como sucede en el cáncer.

Componentes celulares del pannus

Aunque numerosos investigadores continuaron estudiando el componente del tejido engrosado o pannus, no se llegó a un acuerdo con relación a su patogenia. En 1983 Burmester et al²⁰, estudiaron células no linfocíticas del pannus mediante anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos de macrófagos y fibroblastos. Encontraron 3 tipos de células de línea sinovial; la primera pertenecía en su mayoría

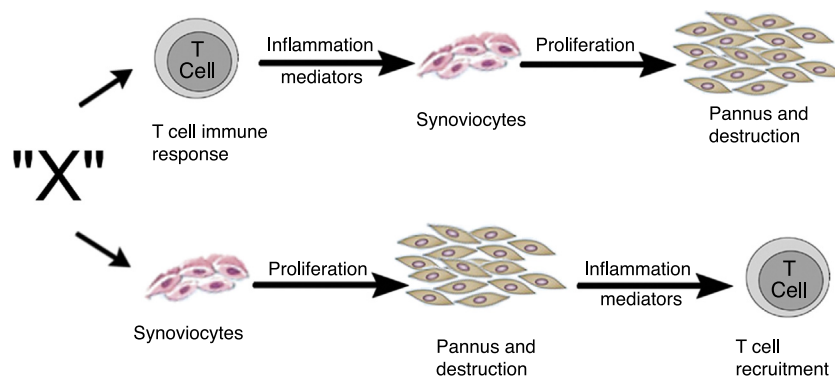


Figura 11 – Vías alternativas por las que el factor desconocido «X» en AR podría inducir la formación del pannus. Puede iniciar por la vía dependiente de las células T o por la vía de los sinoviocitos²⁵.

(el 40% del total) a células monocíticas o macrófagos con capacidad fagocítica, con receptores Fc y expresión de HLA DR o del tipo II. El segundo tipo celular eran también similares a monocitos, pero no fagocíticos, con expresión del HLA-DR sin que se encontraran otros antígenos monocíticos. La última línea de células que se encontró fue positiva para marcadores de fibroblastos, pero sin expresión del HLA-DR u otros antígenos de monocitos (entre el 20% y el 40% del total), lo cual fue confirmado en 1987 con estudios de células clonadas y cultivos celulares²¹. La importancia de estas células sinoviales se basó en la activación, entre otros, del protooncogén c-jun como respuesta al estímulo de la IL-1²², y que es similar a las células neoplásicas que incrementan la expresión de colagenasa con capacidad para destruir, junto con la estromelina y otras metaloproteinasas, la matriz del cartílago y del hueso^{23,24}, hallazgo que ya había sido hecho por Ziff desde 1960¹¹.

Zvaifler y Firestein²⁵ en 1994 consideraron que el origen del pannus aún no estaba claro, y que la evidencia estaba dividida entre un tejido sinovial crónicamente inflamado y un tejido conectivo especializado altamente vascularizado, que se iniciaba en la interface sinovial-hueso y que históricamente se había definido como el sitio del inicio del proceso destructivo^{5,10,26-28}. En esta revisión plantearon 2 posibilidades acerca de la procedencia de estos sinoviocitos, que son similares a los fibroblastos y que llamaron pannocitos²⁰. Una primera hipótesis fue que las células inmaduras mesenquimales eran las primeras en invadir los vasos que penetran el cartílago y que pudiesen ser reemplazadas o que evolucionarían hacia fibroblastos²⁷, proceso mediado por factores inflamatorios (factor X) no conocidos e independientes de factores inmunológicos derivados de células T, como fue demostrado también en modelos animales^{29,30}. La segunda hipótesis era dependiente de las citoquinas de los linfocitos, menos sustentada hasta ese momento y basada en estudios de inicios de los 90 del siglo pasado³¹⁻³³, que describía la disminución de la expresión genómica de los linfocitos y sus productos en los tejidos y el líquido sinovial (fig. 11).

En la revisión de Zvaifler y Firestein²⁵ se intenta entender no solo el origen, sino la perpetuación del pannus fundamentándose en 2 posibilidades. Una posibilidad es la que contempla (como se mencionó desde 1989) un modelo tumoral en el que las células sinoviales son transformadas por una señal que las hace proliferar e inducir la expresión de onco-

genes y la producción de enzimas que degradan la matriz o proteínas de adhesión^{34,35}. Estas señales pueden proceder de moléculas solubles como citoquinas o de agentes etiológicos que no se especifican. Desde este punto de vista los tejidos como el cartílago o el hueso no hacen parte de su desarrollo, sino que son afectados por el pannus. La segunda posibilidad se soporta en que compuestos procedentes de los condrocitos o complejos inmunes inmersos en el cartílago son los encargados de activar los sinoviocitos para que invadan el tejido y abandonen su lugar natural. Sin embargo, no se ha establecido el proceso por el cual los sinoviocitos similares a fibroblastos, carentes de receptores Fc, se vean afectados por estos complejos inmunes³⁶, siendo probable que las células monocíticas-macrófagos sean intermediarios. Una posible explicación de esto último es la unión de proteínas del complemento y complejos inmunes a la vitronectina y sus receptores, lo que afecta la diferenciación, migración y proliferación de los fibroblastos y que posteriormente se ve amplificado por el contacto de estas células con el colágeno, la fibronectina y otras metaloproteinasas^{37,38} mediante la expresión de receptores como el VCAM-1, que hasta ese momento era la única molécula de adhesión sobreexpresada conocida en los sinoviocitos similares a fibroblastos³⁹. En este segundo escenario el cartílago no solo sería el tejido afectado por el pannus, sino el inductor y perpetuador de esta respuesta. A pesar de lo anterior, sigue siendo claro que la conservación del pannus es dependiente de las citoquinas que estimulan el crecimiento celular y de la producción de enzimas sintetizadas por los sinoviocitos derivados de monocitos⁴⁰ y de los sinoviocitos similares a los fibroblastos que *in vitro* se demostró que las sintetizan⁴¹, bajo la regulación e intermediación de linfocitos T, monocitos y sus productos que son la mayoría celular del pannus⁴².

Los trabajos de Burmester en 1983²⁰ fueron fundamentales para la continuidad del estudio del componente celular del pannus. El grupo de Xue en 1997 estudió especímenes de artroplastia que contenían pannus de pacientes con AR y observó unas células denominadas PSC, que fueron investigadas fenotípicamente por microscopia e inmunohistoquímica con una expresión proteica y genómica específica⁴³. Encontraron en estas células positividad para filamentos de vimentina, marcadores de inmunofluorescencia (fig. 12) y similitud morfológica en microscopia con los fibroblastos. Sin embargo, el



Figura 12 – Micrografía de inmunofluorescencia que demuestra la positividad de las células PSC para anticuerpos antivimentina marcados con isotiocianato de fluoresceína. Similar a lo que se encuentra en los fibroblastos⁴³.

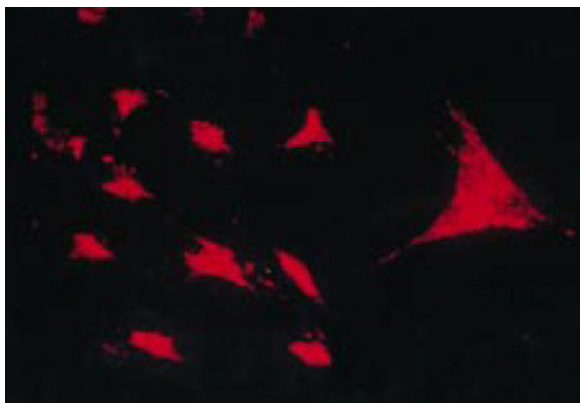


Figura 13 – Ensayo de transcriptasa reversa in situ para demostrar la expresión de ARNm de colágeno tipo II en el cultivo de PSC, lo que les confiere características de condrocito a estas células⁴³.

marcador de safranina O que reacciona con proteoglicanos (fig. 13), así como la expresión de mRNA del colágeno tipo II que se usa para identificar células similares a los condrocitos, fueron también positivas, razón por la que se concluye su carácter mixto entre fibroblasto y condrocito.

El estudio de expresión genómica evidenció, además, la alta actividad de protooncogenes para *c-myc*, *c-jun* y *c-fos* que permite la alta producción de enzimas como catepsina B y L y algo de collagenasa.

En años posteriores salieron a la luz evidencias de las características del tejido en enfermedad articular temprana y la expresión aumentada del gen *p53*⁴⁴, mutaciones que se observaban más en estados avanzados⁴⁵. En el año 2003 Smeets et al. observaron diferencias en las características celulares,

expresión de citoquinas, factores angiogénicos y metaloproteinasas del pannus, obtenidos de especímenes de pacientes con enfermedad tardía, que consistía en pacientes que eran llevados a reemplazo articular sin signos de actividad clínica de artritis, comparados con muestras de pacientes que fueron llevados a artroscopia y que se consideraron como pacientes en estadios tempranos de la enfermedad porque conservaban aún actividad clínica de la artritis⁴⁶. Las diferencias entre ambos grupos fue el mayor número de macrófagos y linfocitos T derivados de las muestras de artroscopia o de enfermedad temprana, así como de mayor expresión de TNF- α , IL-6, metaloproteinasas (MMP-1, MMP-3, MMP-13) y del factor de angiogénesis (VEGF).

Frecuentemente se considera al pannus como un tejido fibroso sin mayor actividad biológica y como un remanente del daño articular que pareciera ser irreversible. Sin embargo, el pannus se comporta como un medio que produce alta cantidad de enzimas proteolíticas con un papel patológico central, como las MMP 1, 3, 13 y 14⁴⁷. Especialmente la MMP 3 o estromelisin (ya mencionada)^{23,24,48}, como se demostró en el año 2005⁴⁹, su alta producción mediante detección del ARNm en la unión sinoviocartilaginosa, así como de su dependencia de la IL-1 β para la estimulación de su síntesis y que se diferencia de la MMP-1 o collagenasa tipo 1 que se presenta en menor cantidad y que es estimulada por el TNF- α .

Pannus y factor nuclear kappa B

El factor de transcripción factor nuclear kappa B (NF- κ B) es uno de los reguladores más importantes de la transcripción genómica de citoquinas, quimocinas y moléculas de adhesión, desempeña un papel en la degradación del cartílago y hueso articular⁵⁰, está aumentado tanto en tejido sinovial de pacientes como en modelos animales⁵¹⁻⁵³ con AR, principalmente en la unión pannus-cartílago⁵³ donde existe un mayor número de células, produciendo el factor, que en lugares de la sinovial fuera de esta unión. La importancia del factor NF- κ B con relación al daño articular no solo se ve reflejada en el aumento de citoquinas, sino en la osteoclastogénesis, proceso clave en la erosión ósea^{54,55} que depende de la línea mieloide y de la unión RANK-RANKL⁵⁶⁻⁵⁸, permitiendo la activación, migración y sobrevivencia del osteoclasto^{59,60}. El RANKL deriva de linfocitos T, sinoviocitos similares a fibroblastos y células fuera de la unión del pannus-hueso^{50,61-63}. Pettit et al., en 2006⁶⁴, estudiaron el patrón de expresión del RANKL, NF- κ B y la osteoprotegerina (inhibidor natural del RANKL que bloquea su unión con el receptor y, por tanto, obstaculiza la osteoclastogénesis) en muestras de pannus de pacientes con AR, específicamente de la unión pannus-hueso, donde nunca antes se había estudiado. El resultado fue que tanto el RANKL como la osteoprotegerina se expresan en microambientes donde ocurre la unión del pannus con el hueso o el cartílago, y se produce la erosión o daño tisular, siempre en proporciones que favorecen la maduración del osteoclasto y su activación, dato corroborado en el año 2008 que mostró este desequilibrio molecular⁶⁵.

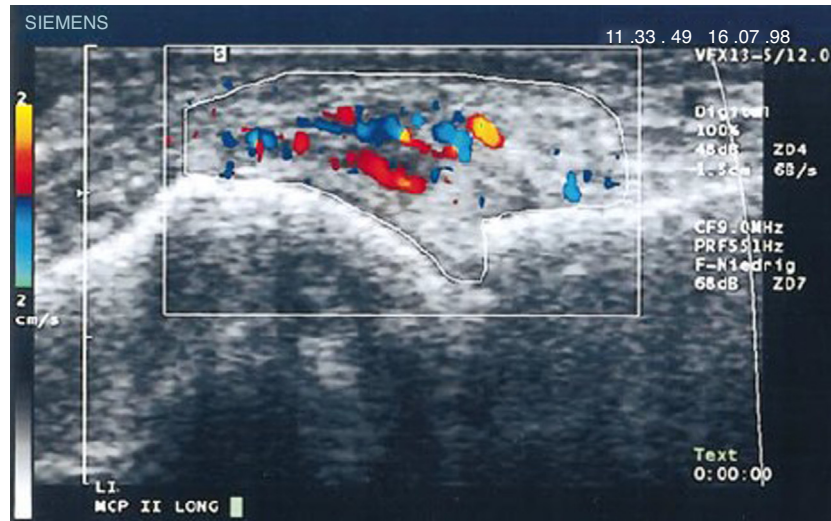


Figura 14 – Ecografía longitudinal de articulación metacarpofalángica donde se muestran las primeras imágenes de Doppler con aumento de la vascularización del pannus en un paciente con AR⁷⁰.

Imágenes diagnósticas y pannus

Cooperberg, en 1978, fue el primero en demostrar la sinovitis mediante ecografía, observando un engrosamiento de la membrana sinovial de la rodilla en una imagen de escala de grises⁶⁶, y aún más detallado en los trabajos de De Flaviis de 1988 al implementar un protocolo de ecografía en la mano de pacientes con AR⁶⁷. Pasaron 6 años hasta que Newman usara el método de Doppler sobre tendones y bursas⁶⁸, y 2 años después lo usara en el engrosamiento sinovial de rodillas de pacientes con AR⁶⁹. Matias Hau, en 1999, usando ecografía de alta resolución, empleó el modo Doppler sobre el pannus de manos en pacientes con AR por primera vez, demostrando una hipervascularización⁷⁰ en articulaciones de las rodillas, confirmándose el incremento en la vascularización, como fue encontrada en los estudios realizados un siglo atrás^{5,12,14,15} (fig. 14).

Habiendo sido demostrado cambios del tejido sinovial por ecografía, lo siguiente era determinar si este pannus, como se ve clínicamente, presenta también involución. El primero en realizar este tipo de estudio con ecografía fue Newman en 1996, cuando usó Doppler en AR⁶⁹ y notó cambios en el grado de vascularización después del tratamiento con esteroides intraarticulares. Estos mismos resultados fueron evidentes en el trabajo de Stone en 2001⁷¹, quien comparó las imágenes de articulaciones metacarpofalángicas antes y después de terapia con metilprednisolona endovenosa o prednisolona oral. Con el uso de inhibidores del TNF- α Hau et al. publicaron en el año 2002 un trabajo que mostró los cambios en la vascularización del pannus⁷² en pacientes tratados con etanercept, así como en otros estudios posteriores⁷³⁻⁷⁶. Taylor demostró el cambio de la hipervascularización con infliximab⁷⁷ y Naredo lo hizo en el año 2008⁷⁸.

El uso de resonancia magnética, que se inició en 1988 con el trabajo de Gilkeson, quien encontró que era un mejor método para detectar erosiones en manos de pacientes con AR⁷⁹ y Kusunoglu en 1990 demostró que era útil para diferenciar

engrosamiento sinovial de derrame articular⁸⁰. La visualización del pannus por este método se inició en 1994 cuando Ostergaard valoró, por primera vez, el crecimiento sinovial y su relación con la actividad de la enfermedad⁸¹ confirmado por un trabajo más extenso de Sugimoto en 1998⁸², y finalmente en 2003 el grupo de OMERACT definió sinovitis en resonancia nuclear magnética como un aumento del grosor sinovial luego de la inyección de contraste, lo que en definitiva es la evidencia del pannus⁸³.

Conclusiones

La historia ha permitido entender el papel fundamental del pannus en la destrucción articular, semejado a veces con una lesión tumoral por su rápido y abundante crecimiento, favoreciendo la producción de anticuerpos que permite la perpetuación del proceso autoinmune, lo que contradice la idea de que el pannus es un tejido de granulación escasamente activo, limitado a ser cicatricial o residual. Estas características intervienen en los procesos de desarrollo, progresión y destrucción articular del hueso y cartílago, evidente hace más de 100 años, y comprobado con técnicas de microscopía y biología molecular. Por tanto, no es correcta la idea de que el pannus hace referencia a algo definitivo o irreversible, puesto que no solo es parte activa de la enfermedad, sino que su involución es posible en respuesta al tratamiento. Se debería también evitar el mal uso del término, y así tener menos confusión en la valoración clínica de la enfermedad. Estos cambios se han atribuido históricamente a lo denominado como sinovitis, que no es más que la inflamación del tejido sinovial evaluada clínicamente. El término sinovitis no permite diferenciarlo del pannus, ya que se refiere a un hallazgo histológico, razón por la que el pannus no se contempla dentro de la valoración clínica inicial o de seguimiento en los pacientes con AR por las diferentes sociedades científicas.

La continuación del estudio del pannus como componente indispensable en la patogenia de la AR permitiría entender

mejor la enfermedad desde su inicio y determinar nuevos caminos para su evaluación clínica o por imágenes, así como encontrar tratamientos más dirigidos que detengan la destrucción articular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Ockerbloom JM. The online books page: Online books by Alfred Baring Garrod [consultado 15 Nov 2015]. Disponible en: <http://onlinebooks.library.upenn.edu/webbin/book/lookupname?key=Garrod%2C%20Alfred%20Baring%2C%20Sir%2C%201819-1907>.
- Garrod AB. CHAPTER XV. Rheumatic Gout. The nature and treatment of gout and rheumatic gout. London: Walton and Maberly; 1859. p. 526.
- Desconocido. Alfred Baring Garrod [Fotografía]. Disponible bajo la licencia dominio público vía Wikimedia Commons-Disponible en: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alfred_Baring_Garrod.jpg#/media/File:Alfred_Baring_Garrod.jpg.
- Ord WM. Address on some of the conditions included under the general term "Rheumatoid Arthritis". *Br Med J*. 1880;1:155-8.
- Nichols EH, Richardson FL. Arthritis deformans. *J Med Res*. 1909;21:149-222.51.
- Richardson FL. A clinical report of 75 cases of arthritis deformans (chronic non-tubercular arthritis). *Boston Med Surg J*. 1905;152:263-9.
- American Academy of Ophthalmology. Pannus 2015 [consultado 11 Nov 2015]. Disponible en: <http://www.aao.org/bcscsnippetdetail.aspx?id=9546983f-fae4-4cea-b4e5-27663bda869a>.
- Zeitz PF, Zeitz J. Pannus 2010 [consultado 15 Nov 2015]. Disponible en: <http://www.zeitzfrankozeitz.de/index.php/fachwoerterbuch.html>.
- Kulka JP. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis*. 1959;10. IN3.
- Kobayashi I, Ziff M. Electron microscopic studies of the cartilage-pannus junction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1975;18:475-83.
- Ziff M, Gribetz HJ, Lospalluto J. Effect of leukocyte and synovial membrane extracts of cartilage mucoprotein. *J Clin Invest*. 1960;39:405-12.
- Hijmans W, Paul WD, Herschel H, International Study Centre for Rheumatic Diseases A. Early synovectomy in rheumatoid arthritis: Proceedings of the symposium on early synovectomy in rheumatoid arthritis. Amsterdam, the Netherlands, 12-15 April, 1967: Excerpta Medica; 1969.
- Harris ED. Rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 1990;322:1277-89.
- Koch AE, Polverini PJ, Leibovich SJ. Stimulation of neovascularization by human rheumatoid synovial tissue macrophages. *Arthritis Rheum*. 1986;29:471-9.
- Cavender D, Haskard D, Yu CL, Iguchi T, Miossec P, Oppenheimer-Marks N, et al. Pathways to chronic inflammation in rheumatoid synovitis. *Fed Proc*. 1987;46:113-7.
- Van Boxel JA, Paget SA. Predominantly T-cell infiltrate in rheumatoid synovial membranes. *New Engl J Med*. 1975;293:517-20.
- Pitzalis C, Kingsley G, Murphy J, Panayi G. Abnormal distribution of the helper-inducer and suppressor-inducer T-lymphocyte subsets in the rheumatoid joint. *Clin Immunol Immunopathol*. 1987;45:252-8.
- Lipsky PE. The control of antibody production by immunomodulatory molecules. *Arthritis Rheum*. 1989;32:1345-55.
- Lafyatis R, Remmers EF, Roberts AB, Yocum DE, Sporn MB, Wilder RL. Anchorage-independent growth of synoviocytes from arthritic and normal joints. Stimulation by exogenous platelet-derived growth factor and inhibition by transforming growth factor-beta and retinoids. *J Clin Invest*. 1989;83:1267-76.
- Burmester GR, Dimitriu-Bona A, Waters SJ, Winchester RJ. Identification of three major synovial lining cell populations by monoclonal antibodies directed to Ia antigens and antigens associated with monocytes/macrophages and fibroblasts. *Scand J Immunol*. 1983;17:69-82.
- Goto M, Sasano M, Yamanaka H, Miyasaka N, Kamatani N, Inoue K, et al. Spontaneous production of an interleukin 1-like factor by cloned rheumatoid synovial cells in long-term culture. *J Clin Invest*. 1987;80:786-96.
- Conca W, Kaplan PB, Krane SM. Increases in levels of procollagenase messenger RNA in cultured fibroblasts induced by human recombinant interleukin 1 beta or serum follow c-jun expression and are dependent on new protein synthesis. *J Clin Invest*. 1989;83:1753-7.
- Krane SM, Conca W, Stephenson ML, Amento EP, Goldring MB. Mechanisms of matrix degradation in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;580:340-54.
- Woolley DE, Harris ED Jr, Mainardi CL, Brinckerhoff CE. Collagenase immunolocalization in cultures of rheumatoid synovial cells. *Science (New York, NY)*. 1978;200:773-5.
- Zvaifler NJ, Firestein GS. Pannus and pannocytes. Alternative models of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37:783-9.
- Allard SA, Bayliss MT, Maini RN. The synovium-cartilage junction of the normal human knee. Implications for joint destruction and repair. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1170-9.
- Fassbender HG. Histomorphological basis of articular cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Coll Rel Res*. 1983;3:141-55.
- Shiozawa S, Shiozawa K, Fujita T. Morphologic observations in the early phase of the cartilage-pannus junction. Light and electron microscopic studies of active cellular pannus. *Arthritis Rheum*. 1983;26:472-8.
- O'Sullivan FX, Fassbender HG, Gay S, Koopman WJ. Etiopathogenesis of the rheumatoid arthritis-like disease in MRL/l mice I. The histomorphologic basis of joint destruction. *Arthritis Rheum*. 1985;28:529-36.
- Shiozawa S, Tanaka Y, Fujita T, Tokuhisa T. Destructive arthritis without lymphocyte infiltration in H2-c-fos transgenic mice. *J Immunol (Baltimore Md: 1950)*. 1992;148:3100-4.
- Chen E, Keystone EC, Fish EN. Restricted cytokine expression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1993;36:901-10.
- Firestein GS, Alvaro-Gracia JM, Maki R. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol (Baltimore Md: 1950)*. 1990;144:3347-53.
- Firestein GS, Zvaifler NJ. How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis? *Arthritis Rheum*. 1990;33:768-73.
- Trabandt A, Aicher WK, Gay RE, Sukhatme VP, Nilsson-Hamilton M, Hamilton RT, et al. Expression of the collagenolytic and Ras-induced oncogene proteinase cathepsin L and proliferation-associated oncogenes in synovial cells of MRL/l mice and patients with rheumatoid arthritis. *Matrix (Stuttgart, Germany)*. 1990;10:349-61.

35. Trabandt A, Aicher WK, Gay RE, Sukhatme VP, Fassbender HG, Gay S. Spontaneous expression of immediately-early response genes c-fos and egr-1 in collagenase-producing rheumatoid synovial fibroblasts. *Rheumatol Int.* 1992;12: 53-9.
36. Ugai K, Ishikawa H, Hirohata K, Shirane H. Interaction of polymorphonuclear leukocytes with immune complexes trapped in rheumatoid articular cartilage. *Arthritis Rheum.* 1983;26:1434-41.
37. Werb Z, Tremble P, Damsky CH. Regulation of extracellular matrix degradation by cell-extracellular matrix interactions. *Cell Differ Dev.* 1990;32:299-306.
38. Postlethwaite A, Kang A. Fibroblasts and matrix proteins. En: Gallin J, Goldstein I, Snyderman R, editores. *Inflammation: Basic principles and clinical correlates.* New York: Raven Press; 1992.
39. Morales-Ducret J, Wayner E, Elices MJ, Alvaro-Gracia JM, Zvaifler NJ, Firestein GS. Alpha 4/beta 1 integrin (VLA-4) ligands in arthritis. Vascular cell adhesion molecule-1 expression in synovium and on fibroblast-like synoviocytes. *J Immunol (Baltimore, Md.: 1950).* 1992;149:1424-31.
40. Remmers EF, Lafyatis R, Kumkumian GK, Case JP, Roberts AB, Sporn MB, et al. Cytokines and growth regulation of synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis and rats with streptococcal cell wall arthritis. *Growth factors (Chur, Switzerland).* 1990;2:179-88.
41. Bucala R, Ritchlin C, Winchester R, Cerami A. Constitutive production of inflammatory and mitogenic cytokines by rheumatoid synovial fibroblasts. *J Exper Med.* 1991;173: 569-74.
42. Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. TNF alpha—a pivotal role in rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol.* 1992;31:293-8.
43. Xue C, Takahashi M, Hasunuma T, Aono H, Yamamoto K, Yoshino S, et al. Characterisation of fibroblast-like cells in pannus lesions of patients with rheumatoid arthritis sharing properties of fibroblasts and chondrocytes. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:262-7.
44. Firestein GS, Nguyen K, Aupperle KR, Yeo M, Boyle DL, Zvaifler NJ. Apoptosis in rheumatoid arthritis: p53 overexpression in rheumatoid arthritis synovium. *Am J Pathol.* 1996;149:2143-51.
45. Kullmann F, Judex M, Neudecker I, Lechner S, Justen HP, Green DR, et al. Analysis of the p53 tumor suppressor gene in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1594-600.
46. Smeets TJ, Barg EC, Kraan MC, Smith MD, Breedveld FC, Tak PP. Analysis of the cell infiltrate and expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in arthroscopic synovial biopsies: Comparison with synovial samples from patients with end stage, destructive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:635-8.
47. Kontinen YT, Ainola M, Valleala H, Ma J, Ida H, Mandelin J, et al. Analysis of 16 different matrix metalloproteinases (MMP-1 to MMP-20) in the synovial membrane: different profiles in trauma and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:691-7.
48. Hasty KA, Reife RA, Kang AH, Stuart JM. The role of stromelysin in the cartilage destruction that accompanies inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:388-97.
49. Ainola MM, Mandelin JA, Liljestrom MP, Li TF, Hukkanen MV, Kontinen YT. Pannus invasion and cartilage degradation in rheumatoid arthritis: Involvement of MMP-3 and interleukin-1beta. *Clin Exper Rheumatol.* 2005;23:644-50.
50. Takayanagi H, Iizuka H, Fuji T, Nakagawa T, Yamamoto A, Miyazaki T, et al. Involvement of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:259-69.
51. Handel ML, McMorro LB, Gravalles EM. Nuclear factor-kappa B in rheumatoid synovium. Localization of p50 and p65. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1762-70.
52. Marok R, Winyard PG, Coumbe A, Kus ML, Gaffney K, Blades S, et al. Activation of the transcription factor nuclear factor-kappaB in human inflamed synovial tissue. *Arthritis Rheum.* 1996;39:583-91.
53. Miagkov AV, Kovalenko DV, Brown CE, Didsbury JR, Cogswell JP, Stimpson SA, et al. NF-kappaB activation provides the potential link between inflammation and hyperplasia in the arthritic joint. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:13859-64.
54. Gravalles EM, Manning C, Tsay A, Naito A, Pan C, Amento E, et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum.* 2000;43:250-8.
55. Redlich K, Hayer S, Ricci R, David JP, Tohidast-Akrad M, Kollias G, et al. Osteoclasts are essential for TNF-alpha-mediated joint destruction. *J Clin Invest.* 2002;110:1419-27.
56. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature.* 1999;397:315-23.
57. Romas E, Sims NA, Hards DK, Lindsay M, Quinn JW, Ryan PF, et al. Osteoprotegerin reduces osteoclast numbers and prevents bone erosion in collagen-induced arthritis. *Am J Pathol.* 2002;161:1419-27.
58. Zwerina J, Hayer S, Tohidast-Akrad M, Bergmeister H, Redlich K, Feige U, et al. Single and combined inhibition of tumor necrosis factor, interleukin-1, and RANKL pathways in tumor necrosis factor-induced arthritis: effects on synovial inflammation, bone erosion, and cartilage destruction. *Arthritis Rheum.* 2004;50:277-90.
59. Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, Ring BD, Van G, Capparelli C, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *J Cell Biol.* 1999;145:527-38.
60. Lacey DL, Tan HL, Lu J, Kaufman S, Van G, Qiu W, et al. Osteoprotegerin ligand modulates murine osteoclast survival in vitro and in vivo. *Am J Pathol.* 2000;157:435-48.
61. Crotti TN, Smith MD, Weedon H, Ahern MJ, Findlay DM, Kraan M, et al. Receptor activator NF-kappaB ligand (RANKL) expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, osteoarthritis, and from normal patients: Semiquantitative and quantitative analysis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:1047-54.
62. Haynes DR, Crotti TN, Loric M, Bain GI, Atkins GJ, Findlay DM. Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) regulate osteoclast formation by cells in the human rheumatoid arthritic joint. *Rheumatology (Oxford, England).* 2001;40:623-30.
63. Vanderborght A, Linsen L, Thewissen M, Geusens P, Raus J, Stinissen P. Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand mRNA expression in patients with rheumatoid arthritis and healthy controls. *J Rheumatol.* 2004;31:1483-90.
64. Pettit AR, Walsh NC, Manning C, Goldring SR, Gravalles EM. RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2006;45:1068-76.
65. Ainola M, Mandelin J, Liljestrom M, Kontinen YT, Salo J. Imbalanced expression of RANKL and osteoprotegerin mRNA in pannus tissue of rheumatoid arthritis. *Clin Exper Rheumatol.* 2008;26:240-6.
66. Cooperberg PL, Tsang I, Truelove L, Knickerbocker WJ. Gray scale ultrasound in the evaluation of rheumatoid arthritis of the knee. *Radiology.* 1978;126:759-63.
67. De Flaviis L, Scaglione P, Nessi R, Ventura R, Calori G. Ultrasonography of the hand in rheumatoid arthritis. *Acta Radiologica.* 1988;29:457-60.

68. Newman JS, Adler RS, Bude RO, Rubin JM. Detection of soft-tissue hyperemia: Value of power Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;163:385-9.
69. Newman JS, Laing TJ, McCarthy CJ, Adler RS. Power Doppler sonography of synovitis: Assessment of therapeutic response—preliminary observations. *Radiology.* 1996;198:582-4.
70. Hau M, Schultz H, Tony HP, Keberle M, Jahns R, Haerten R, et al. Evaluation of pannus and vascularization of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis by high-resolution ultrasound (multidimensional linear array). *Arthritis and Rheum.* 1999;42:2303-8.
71. Stone M, Bergin D, Whelan B, Maher M, Murray J, McCarthy C. Power Doppler ultrasound assessment of rheumatoid hand synovitis. *J Rheumatol.* 2001;28:1979-82.
72. Hau M, Kneitz C, Tony HP, Keberle M, Jahns R, Jenett M. High resolution ultrasound detects a decrease in pannus vascularisation of small finger joints in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with soluble tumour necrosis factor alpha receptor (etanercept). *Ann Rheum Dis.* 2002;61:55-8.
73. Fiocco U, Ferro F, Vezzu M, Cozzi L, Checchetto C, Sfriso P, et al. Rheumatoid and psoriatic knee synovitis: clinical, grey scale, and power Doppler ultrasound assessment of the response to etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2005;64: 899-905.
74. Kasukawa R, Shio K, Kanno Y, Sato A, Takahashi A, Yamadera Y, et al. Doppler ultrasonographic characteristics of superficial and deep-flow signals in the knee joint pannus of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:707-8.
75. Ribbens C, Andre B, Marcelis S, Kaye O, Mathy L, Bonnet V, et al. Rheumatoid hand joint synovitis: Gray-scale and power Doppler US quantifications following anti-tumor necrosis factor-alpha treatment: Pilot study. *Radiology.* 2003;229:562-9.
76. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, Kristoffersen H, Rogind H, Danneskiold-Samsoe B, et al. Effects of treatment with etanercept (Enbrel TNRF:Fc) on rheumatoid arthritis evaluated by Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:178-81.
77. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJ, Marsters PA, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1107-16.
78. Naredo E, Moller I, Cruz A, Carmona L, Garrido J. Power Doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2248-56.
79. Gilkeson G, Polisson R, Sinclair H, Vogler J, Rice J, Caldwell D, et al. Early detection of carpal erosions in patients with rheumatoid arthritis: A pilot study of magnetic resonance imaging. *J Rheumatol.* 1988;15:1361-6.
80. Kursunoglu-Brahme S, Riccio T, Weisman MH, Resnick D, Zvaifler N, Sanders ME, et al. Rheumatoid knee: Role of gadopentetate-enhanced MR imaging. *Radiology.* 1990;176:831-5.
81. Ostergaard M, Gideon P, Henriksen O, Lorenzen I. Synovial volume—a marker of disease severity in rheumatoid arthritis? Quantification by MRI. *Scand J Rheumatol.* 1994;23:197-202.
82. Sugimoto H, Takeda A, Kano S. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis using magnetic resonance imaging: Quantification of pannus volume in the hands. *Br J Rheumatol.* 1998;37:854-61.
83. Ostergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejbjerg B, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol.* 2003;30:1385-6.