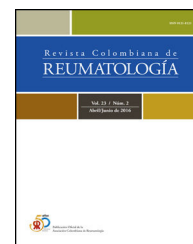




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Editorial

Entesitis, una manifestación clínica con muchas incógnitas

Enthesitis, a clinical manifestation with many unknowns

Jáuregui Edwin^{a,b}

^a Riesgo de fractura S.A.-CAYRE, Bogotá, Colombia

^b Miembro de número ASOREUMA



La entesis hace referencia al sitio de unión de un tendón, ligamento o fascia muscular a la superficie del hueso¹, y es considerado, en la actualidad, como un órgano dentro de un concepto anatómico funcional cuya porción fibrocartilaginosa: 1) Crea un anclaje de los tejidos blandos en el hueso, 2) Amortigua el estrés en las zonas de anclaje y 3) Promueve el crecimiento óseo^{2,3}. En el cuerpo humano podemos encontrar más de 100 entesis, y generalmente son estructuras localizadas extra-articularmente. El término entesopatía es utilizado para describir cualquier cambio patológico en la entesis, mientras que entesitis indica la presencia de cambios inflamatorios. Existen múltiples causas de entesopatía como: enfermedades metabólicas, algunos medicamentos (fluoroquinolonas, retinoides y fluorados) y enfermedades reumáticas⁴.

Realizamos esta editorial acerca de la entesitis, teniendo en cuenta el gran desconocimiento de los clínicos en el tema y llamando la atención del cuerpo médico para mejorar la comprensión de esta manifestación frecuente de enfermedades inflamatorias como las espondiloartritis (EAS) y la artritis psoriásica (APs). A pesar de que en los últimos años se ha logrado conocer más detalladamente algunos aspectos que mejoran el abordaje diagnóstico y terapéutico de la entesitis, los avances en el conocimiento de algunas características moleculares, fisiopatológicas y terapéuticas de esta manifestación clínica son insuficientes y aún no permiten impactar totalmente sobre el deterioro de la calidad de vida que genera.

Durante nuestra práctica clínica, cualquiera de nosotros en alguna oportunidad hemos evaluado y diagnosticado un paciente con «codo de tenista» o «codo de golfista», típico ejemplo de entesitis aislada que se desencadena secundaria a una actividad deportiva por una sobrecarga mecánica repetida, y que resuelve generalmente de manera espontánea; sin embargo, la entesitis patognomónica de la APs y de las EAS, afecta generalmente a más de una entesis y tiene un comportamiento crónico; pero en este grupo de pacientes puede generarse una hipótesis especulativa y consiste en que el umbral inflamatorio es muy inferior, lo cual permitiría desarrollar una entesitis incluso sin ninguna sobrecarga mecánica, secundaria a una exagerada respuesta corporal al estrés⁵. Este bajo umbral puede explicarse por factores genéticos como genes del complejo mayor de histocompatibilidad clase I y polimorfismos en el receptor de la IL-23^{6,7}.

El estrés mecánico es un factor central en el desarrollo de la entesitis, lo cual explica que se presente más frecuentemente en miembros inferiores. En su desarrollo también parece intervenir como desencadenante la respuesta inmune innata, sin embargo, el proceso molecular preciso no se conoce. La adecuada respuesta con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el tratamiento de la entesitis, hace suponer a la producción de PGE2 local como el mediador temprano que habilita la respuesta a la sobrecarga mecánica, al mismo tiempo las células mesenquimales residentes expresan ciclooxigenasa 2. La PGE2 produce vasodilatación que ensancha los

Correo electrónico: edwinjaureguic69@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.10.007>

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

vasos transcorticales lo cual facilita el reclutamiento de los neutrófilos en la médula ósea del compartimento entesial, y, adicionalmente, la PGE2 fomenta la producción de IL-17, facilitando la respuesta inflamatoria, lo cual activa la vía IL-23/IL-17⁸.

Estudios en ratones demuestran que las células T que expresan IL-23R residen en la entesis y fenotípicamente las células son células T γ δ , las cuales representan la mayor fuente de IL-17 y TNF. La IL-17 actúa como un amplificador del proceso inflamatorio e induce la producción de citoquinas y mediadores que desencadenan migración de neutrófilos. También se ha documentado que la activación no controlada de células mieloides o en ausencia de proteína A20, transductores de señal y activador de la transcripción 1 (STAT1) promueven la liberación de citoquinas que desencadenan entesitis⁹⁻¹².

Esta inflamación entesal (entesitis) se caracteriza por una pronunciada respuesta tisular, considerada como una temprana característica de enfermedades como la APs y las EAS, que posteriormente se manifiesta con sus consecuencias como los entesofitos, espolón calcáneo y fascitis plantar. Estas nuevas formaciones óseas son probablemente iniciadas por células mesenquimales residentes, las cuales tienen el potencial para la proliferación y la diferenciación dentro de los condroblastos y los osteoblastos para formar cartilago y hueso. La PGE2 también es un importante activador de la diferenciación de osteoblastos. Por otra parte, se conoce que el péptido relacionado con la hormona paratiroidea es expresado en la entesis y probablemente soporta el reclutamiento o actividad de poblaciones celulares óseas subyacentes. Las proteínas morfogénicas óseas parecen promover la proliferación de precursores mesenquimales requeridos para formar condrocitos hipertróficos. Estas células construyen la estructura para la aposición de nuevo hueso por osteoblastos, lo cual forma el entesofito. De manera similar las proteínas Wnt junto con sus inhibidores, DKK1 y la esclerostina, son moléculas efectoras que promueven la actividad de los osteoblastos para la aposición de hueso nuevo en las entesitis^{4,5,13}.

La entesitis se presenta más comúnmente en los pacientes más jóvenes, obesos y quienes presentan una mayor actividad de la enfermedad, conllevando esta manifestación a mayor deterioro en la calidad de vida. En algunos estudios la prevalencia de entesitis en pacientes con APs es de aproximadamente el 35%, siendo los sitios más frecuentemente involucrados: tendón de Aquiles, fascia plantar y epicóndilos laterales⁵. Se han descrito varios índices para su exploración predominantemente en estudios clínicos, entre ellos: el Mander/Newcastle enthesitis index (MEI), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) index, Berlin (Major) entesitis index, Leeds entesitis index (LEI), University of California, San Francisco (UCSF) entesitis index. En pacientes con APs, se evaluó la realización de los índices de MASES, LEI, MEI, Berlín y SPARCC, y el índice de LEI se correlacionó más consistentemente con parámetros de actividad clínica de la enfermedad, y en pacientes con EAS entre estos 3 índices (MASES, Berlín y UCSF), el índice UCSF fue el más sensible en un estudio^{3-5,13}. Su exploración correcta en la práctica médica diaria por el examen físico es limitada ya que fácilmente se confunden los hallazgos en

aquellos pacientes con fibromialgia primaria o secundaria y en pacientes con síndrome de amplificación del dolor.

Dichas limitaciones han llevado a encontrar técnicas de imagen en la evaluación de la entesitis. Aunque ha habido avances recientes en la resonancia magnética, el ultrasonido (US) parece ser el método preferido para detectar entesitis porque permite una evaluación precisa de los componentes de tejidos blandos de las entesitis y también de la formación de hueso nuevo. La hipoeogenicidad, el aumento del grosor de la inserción del tendón, las calcificaciones, los entesofitos, las erosiones y la actividad doppler se han identificado como las características más importantes del US en la entesitis^{4,5,13}. Instrumentos como, Glasgow ultrasound enthesitis scoring system (GUESS) o Spanish enthesitis index (SEI) han sido desarrollados para evaluar la presencia y la gravedad de la entesitis sobre la base de tales cambios morfológicos, a pesar de que estos hallazgos también se encuentran comúnmente en enfermedades mecánicas. Más recientemente, la tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT) se introdujo para definir lesiones estructurales de entesitis, en particular la cuantificación de la nueva formación de hueso en APs⁵.

La limitación del conocimiento de la entesitis presente en estas enfermedades inflamatorias no solo es para los mecanismos fisiopatológicos, los métodos de diagnóstico, sino también para lo que respecta al tratamiento ya que no se han diseñado específicamente estudios para evaluar el tratamiento de la entesitis, sin embargo, las observaciones sobre la aparente eficacia terapéutica sustentan de manera importante los conceptos fisiopatológicos conocidos. En el tratamiento de esta manifestación se han utilizado los AINE y esteroides locales, los cuales demuestran mayor eficacia en las etapas agudas, ningún medicamento antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) ha demostrado tener eficacia para entesitis excepto el apremilast (inhibidor de la fosfodiesterasa 4). Los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) han demostrado eficacia sobre las manifestaciones axiales y periféricas asociadas a entesitis tanto en la APs como en las EAS. En APs demuestran mejorar la osteítis peri-entesial detectada por resonancia e incrementa la vascularización evaluada por US con *power doppler*. También el ustekinumab, un anticuerpo contra la subunidad P40 común para IL-12 e IL-23, ha demostrado eficacia. Más recientemente, medicamentos como el secukinumab y el ixekizumab han demostrado mejoría sobre los índices de evaluación de la entesitis^{4,5,14}.

Sin duda la entesitis es un hallazgo característico tanto de la APs como de las EAS, por tanto en nuestra práctica diaria debemos mejorar nuestras habilidades clínicas para reconocer esta manifestación, y en caso de sospecha y dudosa exploración es necesario acudir a técnicas de imagen como el US y la resonancia para documentarla, ya que su hallazgo se convierte en un factor que impacta negativamente la calidad de vida de los pacientes con estas enfermedades, por tanto es imperativo que el sistema de salud colombiano cubra el costo de estas técnicas de imagen realizadas por personal idóneo y capacitado, tanto en reumatología como en radiología en este tipo de manifestaciones músculo-esqueléticas tan específicas de

enfermedades inflamatorias, que al no controlarse de manera oportuna y adecuada generan al sistema y a la sociedad un alto impacto económico debido a la generación de pérdida de productividad.

Nota: Una parte interesante de la preparación de este manuscrito que me gustaría compartir con los lectores fue la lectura de un artículo publicado en Medicina UPB que me guio en la metodología para realizar la escritura de este editorial¹⁵.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1971;30:213-23.
2. Benjamin M, Moriggl B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The "entheses organ" concept: Why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3306-13.
3. Fernandez-Sueiro JL. La entesis como elemento diana en las espondiloartritis. *Reumatol Clin.* 2006;2:31-5.
4. Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:325-34.
5. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: From pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:731-41.
6. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:296-304.
7. McGonagle D, Aydin SZ, Gül A, Mahr A, Direskeneli H. MHC-I-opathy'-unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:731-40.
8. Paulissen SM, van Hamburg JP, Davelaar N, Asmawidjaja PS, Hazes JM, Lubberts E. Synovial fibroblasts directly induce Th17 pathogenicity via the cyclooxygenase/prostaglandin E2 pathway, independent of IL-23. *J Immunol.* 2013;191:1364-72.
9. Sherlock JP, Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med.* 2012;18:1069-76.
10. Reinhardt A, Yevsa T, Worbs T, Lienenklaus S, Sandrock I, Oberdörfer L, et al. Interleukin-23-dependent $\gamma\delta$ T cells produce interleukin-17 and accumulate in the entheses, aortic valve, and ciliary body in mice. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2476-86.
11. Hamada S, Umemura M, Shiono T, Tanaka K, Yahagi A, Begum MD, et al. IL-17A produced by $\gamma\delta$ T cells plays a critical role in innate immunity against listeria monocytogenes infection in the liver. *J Immunol.* 2008;181:3456-63.
12. De Wilde K, Martens A, Lambrecht S, Jacques P, Drennan MB, Debusschere K, et al. A20 inhibition of STAT1 expression in myeloid cells: A novel endogenous regulatory mechanism preventing development of enthesitis. *Ann. Rheum Dis.* 2017;76:585-92.
13. Kaeley G, Eder L, Aydin S, Gutierrez M, Bakewell C. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48:35-43.
14. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:978-91.
15. Sanabria Quiroga A. Editorials in Colombian Medical Journals: The Art of Giving One's Opinion. *Medicina U.P.B.* 2014;33:89-97.