

## ENDOCITOZA COMPLEXELOR IMUNE ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ (PR)

*Silvia Andreicuț, Veronica Avrigeanu, E. Mody, C. Ciugudeanu*

Mecanismele patogenice implicate în declanșarea și întreținerea inflamației țesutului mezenchimatos sinovial în PR, s-au conturat îndeosebi în ultimele două decenii, grație descoperirii fagocitelor (8) prezente în lichidul sinovial (LS) al bolnavilor cu PR, leucocite polinucleate neutrofile cu incluziuni în citoplasmă (10).

Abundența leucocitelor polinucleate neutrofile în exudatul articular se explică prin creșterea permeabilității endoteliului capilar și a intensificării chemotactismului leucocitar prin factori inflamatori. Inflamația articulară modifică permeabilitatea membranei lizozomiale facilitând eliberarea hidrolazelor acide implicate în degradarea substanței fundamentale și a structurilor conjunctive (11, 2). Alături de plasma extravazată, în cavitatea articulară se eliberează tromboplastina tisulară

care, activată în prezența factorilor VII, X, V și a  $\text{Ca}^{2+}$  constituie fibrina, peliculă cu rol protector limitind extinderea inflamației spre țesuturile intacte (15). Ca răspuns la acumularea endocelulară a acestor structuri străine, antigenice, se declanșează sinteza locală de imunoglobuline din clasele G, M și A (factori reumatoizi (FR) antigamaglobulinici) cu funcție de anticorpi cu reactivitate comună față de IgG, care modificată structural devine la rindul ei, antigenică (1). Anticorpii corespunzători IgM identificați FR, în combinație cu IgG denaturată, și cu  $\text{C}_3$ , formează în LS complexe imune (CI) captate și înglobate de macrofage, leucocite polinucleate și de sinoviocite (5, 14, 6, 3).

Studierea reactivității sinovialei față de impactul imunologic determinat de inflamația articulară, aprofundează cunoștințele privitoare la întreținerea autoagresivității în PR.

### *Material și metode*

S-a recoltat intraoperator din articulația genunchiului LS și sinovie de la bolnavi internați cu diferite afecțiuni articulare, în Clinica de Ortopedie din Tirgu-Mureș, selectind cazurile cu PR după criterii clinice, morfologice și imunocitochimice. În pararele s-au efectuat determinări ale proteinelor plasmatică din LS prin metoda imunodifuziei radiale simple, folosind imunoplăcile cu seruri monospecifice antiproteine plasmatică IgA, IgG și IgM, alături de complementul  $\text{C}_3$ . Specificitatea substanțelor din grupul factorului reumatoid (FR) față de IgG de iepure s-a determinat cu metoda Waaler-Rose.

Pe secțiuni din MS am evidențiat prezența imunoglobulinelor, prin metoda directă, prospectată de Institutul Dr. I. Cantacuzino cu seruri monospecifice anti IgG, IgM și IgA, marcate cu izotiocianat de fluoresceină. Examinarea s-a făcut cu lumină fluorescentă de la o lampă HBO-200, filtrată prin filtre de excitație BG-12 și de absorbție a radiațiilor UV, GG<sub>9</sub> și OG-1. În pararel s-au evidențiat prezența acizilor nucleici (metoda Brachet, verde de metil pironină) și acid fosfotungstic, pentru fibrinoid.

Examinarea electronoptică s-a efectuat cu microscopul electronic de transmisie, pe secțiuni ultrafine, după o prefixare în glutaraldehidă 2,5%, fixare în reactivul Milloning și includere în Epon. Măririle pe placă au fost cuprinse între 10000 și 40000 x.

### *Rezultate*

Rezultatele obținute din studiul componentilor plasmatici și LS sint trecute în tabelul nr. 1. Reacția Waaler-Rose, a fost pozitivă.

*Membrana sinovială* de aspectul sinovitei proliferative (fig. nr. 1) infiltrată difuz, nodular sau perivascular cu celule mononucleate și plasmotice emană vilozități turgescente, îndreptate spre cavitatea articulară. Cu antiseruri IgG și IgM am evidențiat o fluorescență accentuată, localizată atât în straturile profunde cât și la suprafață (fig. nr. 2). Învelișul bordant al sinovialei înspre cavitatea articulară este acoperit de fibrinoid amorf eozinofil, care, penetrează în fundurile de sac ale sinovialei alcătuind suportul organic al țesutului de granulație.

Imaginile electronoptice din vecinătatea capsulei articulare evidențiază modificări vasculare ale endoteliului capilar cu pericite turgescente

Tabelul nr. 1

	Nr. de celule mm <sup>3</sup>	leucocite polinucleate %	IgM		IgG		C3 mg %
			UI/ml	mg %	UI ml	mg %	
LS	1200—1800	70	320—560	2560—4480	260—1020	208—816	12—16
Proteine plasmatice	—	—	200—400	1600—3200	200—260	160—208	14—21

încărcate cu figuri lamelare, fago- și telolizozomi. Discontinuitățile endoteliale favorizează extravazarile pericapilare (fig. nr. 3), iar de-a lungul capilarului, veziculele de pinocitoză par a fi orientate linear. În țesutul conjunctiv capsular se vizualizează macrofage încărcate cu pigment și detritusuri celulare.

*Sinoviocitele „B”*, de formă alungită, cu expansiuni lamelare asemănătoare fibroblaștilor (fig. nr. 4) conțin RER hipertrofiat, angajat în sinteza acidului hialuronic. Deși structural nu sînt modificate, sinoviocitele „B” apar într-un număr relativ crescut. Prin emanațiile lamelare, acestea realizează joncțiuni simple cu celulele din vecinătate (fig. nr. 5).

*Celulele C*, interpușe între straturile celulare profunde și superficiale, ajung adesea prin prelungirile lor pînă la nivelul capilarelor (fig. nr. 6). Se diferențiază net de restul categoriilor celulare printr-un conținut bogat în fagolizozomi și corpi reziduali.

*Linia celulelor superficiale, sinoviocitele „A”* posedă un nucleu voluminos, excentric, ovalar. La suprafață, membrana celulară emană prelungiri temporare de tipul undulațiilor prin care realizează transportul în masă a fibrinoidului intercelular. Prin filopodele lungi și subțiri pe care le emană, ancorează și cuprind structurile extracelulare în vederea endocitozei. Penetrate intracelular, structurile captate de sinoviocitul „A” apar de formă sferică sau ovalară de mărime și densitate optică variabile, delimitate de o membrană simplă, rezultată din fuziunea membranei celulare cu materialul înglobat în fagozomi (fig. nr. 7, 8).

#### Discuții

Din investigațiile imunocitochimice și serologice (plasma și lichidul sinovial) am constatat că afectarea peretelui vascular capilar contribuie la declanșarea inflamației prin extravazatul plasmatic migrat în cavitatea articulară. Absența membranei bazale a sinovialei, continuitatea directă a acesteia cu elementele vasculoconjunctive precum și lipsa complexelor joncționale intercelulare, face ca elementele sangvine să penetreze hialuronatul substanței fundamentale dintre celulele sinovialei invadînd teritoriile cavității articulare.

Antigenelor pătrunse în articulație le răspund elementele celulare mononucleate care găsesc patul fibrinoid extravazat, constituind țesutul de infiltrație limfoplasmocitar. Este firesc, în aceste condiții să avem o producție intensă de imunoglobine, îndeosebi IgM (FR) alături de IgC

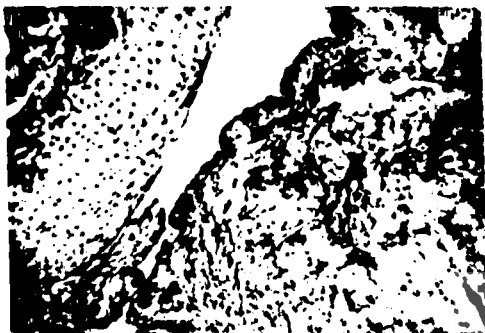


Fig. nr. 1: Sinovită proliferativă. Infiltrație difuză, vilozități turgescențe. Col. H. ferică. Mărire 200 x

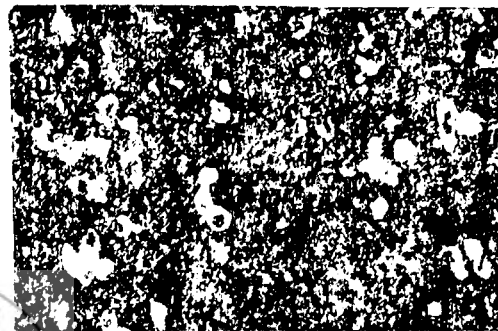


Fig. nr. 2: Imunofluorescența plasmocitelor. IgM reacție pozitivă. Mărire 400 x



Fig. nr. 3: Structuri conjunctive capsulare. EC= endoteliu capilar, DE= discontinuitatea EC, Col=fibre de collagen, FL= figuri lamelare, P= pericit. Mărire 40000 x

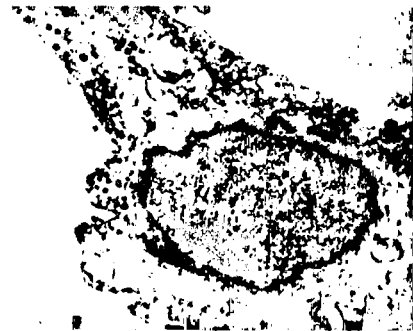


Fig. nr. 4: Sinoviocit „B”. F=fibrină, RER= reticul endoplasmatic rugos. Mărire 20000 x

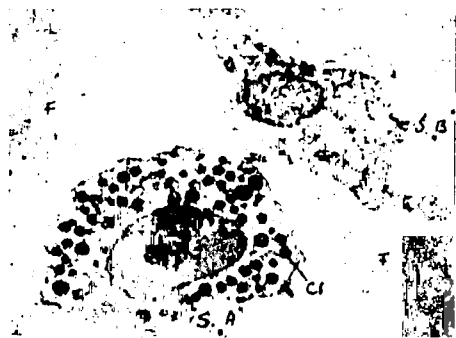


Fig. nr. 5: SA=sinoviocit „A”. SB=sinoviocit „B”. FIL: filp:de, F: fibrină. Mărire 10000 x



Fig. nr. 6: Sinoviocit C. JC= joncțiuni intercelulara simple. LS: lizozomi secundari, F: fibrină. Mărire 40000 x



Fig. nr. 7: Sinoviocit „A”. F=filopode, E: endocitoză, CI=complexe imune. Mărire 20000 x

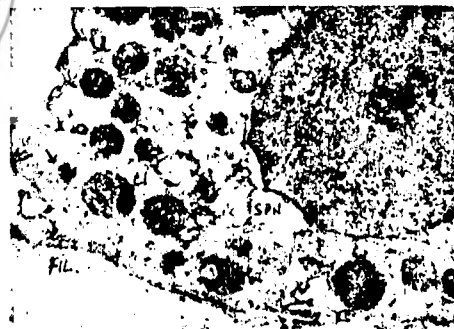


Fig. nr. 8: Sinoviocit „A”. F=fibrină, E= endocitoză, SPN: spațiu perinuclear, CI= complexe imune, FIL: filopod. Mărire 40000 x

care, înglobate în structurile denaturate prin hidrolazele acide lizozomiale, se amplasează printre sinoviocite.

Din cele trei categorii de celule doar sinoviocitele „A”, celulele învelișului bordant au posibilitatea de captare a complexelor imune, probabil, datorită transformării lor în macrofage, ele pot endocita autoantigenele din cavitatea articulară într-o manieră exaltată în comparație cu macrofagele țesutului conjunctiv.

Ca răspuns la stimulii inflamatori, sinoviocitele C din vecinătatea structurilor fibrilare capsulare, bogate în lizozomi, eliberează probabil colagenaze care degradează elementele fibrilare.

Intrucît fibrina nu poate fi descompusă datorită prezenței fibrinazei eliberate de sinoviocite, acestea se complexează cu FR urmînd să fie fagocitate de sinoviocitele „A” cu rol de macrofage. Din digestia fagolizozomilor rezultă proteine cationice flocogene, surse de autointreținere a patologiei articulare reumatoidă.

Din investigarea reactivității sinovialei în PR, concludem că afecțiunea ca formă localizată a maladii determinată de prezența complexelor imune produse endogen, o dată declanșată este autointreținută de antigenele rezultate din degradările continue ale structurilor articulare, care, endocitate în sinoviocite, devin un stoc permanent flocogen excitant al declanșării reacțiilor autoimune.

#### Bibliografie

1. Allen C.: Abstr. Ann. Rheu. Dis. (1980), 39, 191; 2. Andreicuț S.: Consfătuirea Anuală de Ortopedie, 26—27 oct. 1984. Vol. rezum.; 3. Andreicuț S., Avrigeanu V., Mody E., Ciugudeanu C.: Al VII-lea Simpozion de Anatomie, 30—31 mai 1986, Vol. rezum.; 4. Boloșiu H.D.: Med. Int. (1975), 27, 469; 5. Buckingham R.B., Castor C.W.: J. Lab. Clin. Immunol. (1975), 85, 422; 6. Ciobanu V., Boloșiu H.D.: Poliartrita reumatoidă, Ed. Acad. R.S.R. București, 1983, 55; 7. Davies D.V., Hill A.G.S.: Modern Trends in Rheumatology, Vol. 2, Butterworths, London, 1971, 20; 8. Delbarre F.: Presse Med. (1964), 72, 2129; 9. Devogelaer J.P.: Louvain Med. (1980), 99, 507; 10. Hollender J.L.: Ann Int. Med. (1965), 62, 271; 11. Oronky A.L., Perper J.R.: Ann. N.Y. Acad. Sci. (1975), 256, 233; 12. Peltier A.P., Cymo L., Dryll A., Dorfmann H., Size S.: Rev. du Rheumatisme (1973), 40, 11, 120; 13. Theophilopoulos A.: Arthr. and Rheum. (1980), 23, 9; 14. Turculet T.D.: Autoimunitatea și locul ei în patologie. Ed. Litera, București, 1981, 286; 15. Weissman G.: Triangle (1980), 20, 9, 17; 16. Zvaifler N.J.: Arthr. and Rheum. (1974), 17, 296.

Silvia Andreicuț, Veronica Avrigeanu, E. Mody, C. Ciugudeanu

#### ENDOCYTOSIS OF IMMUNE COMPLEXES IN RHEUMATOID POLYARTHRITIS (RP)

We have studied the capacity of endocytosis of synoviocytes A by making use of human material harvested from the knee joint of RP patients. In LS and plasma, we have identified an increase of IgG and IgM and leukocytosis with polynucleosis.

The immunocytochemical and electronmicroscopical investigations made it possible to differentiate by morphological characters the three categories of synoviocytes A, B and C, insisting on the endocytosis of the immune complexes by synoviocytes A with macrophage role. Our research underlines the role of immune complexes produced endogenically, stored in synoviocytes A involved in the self-preservation of the immunological impact in RP.

---