

Prevalencia de psoriasis secundaria a agentes biológicos en pacientes con artritis reumatoidea

L. Gonzalez Lucero, W. Spindler, A.L. Barbaglia, M.V. Gandur, M. Guardia, V. Bellomio, H. Berman, R. Sueldo, A. Berman, E. Lucero, A. Spindler

Servicio – Postgrado de Reumatología, Universidad Nacional de Tucumán, Hospital Padilla, Tucumán.

Resumen

Los objetivos del estudio fueron determinar la prevalencia de psoriasis en pacientes con Artritis Reumatoidea (AR) tratados con Agentes Biológicos (AB) y analizar sus características clínicas en una población de Tucumán.

Se incluyeron 284 pacientes con AR. Ciento cuarenta y ocho en tratamiento con AB y 136 pacientes en tratamiento con Drogas Modificadoras de AR (DMAR), seleccionados por muestreo aleatorio simple.

De los 284 pacientes evaluados, 242 (85%) fueron de sexo femenino, edad media de 56,4 años \pm 13,4, la edad media al diagnóstico de AR fue de 42,3 años \pm 16,7 con un tiempo de evolución de la enfermedad de 11,9 años \pm 8,5. Doscientos cuarenta y un pacientes (85%) fueron seropositivos para Factor Reumatoideo (FR). Ciento treinta y seis (48%) fueron tratados con DMAR y 148 (52%) con AB. Al comparar ambos grupos, no hubo diferencias significativas entre edad media, edad media al diagnóstico de AR y presencia de factor reumatoideo. Cinco de los 148 pacientes en tratamiento biológico desarrollaron psoriasis. La prevalencia de psoriasis cutánea fue 3,4% (IC 95% 1,1-7,7). La mayoría de los casos se presentaron como psoriasis gutata. La duración media del tratamiento hasta la aparición de psoriasis fue de 31,6 meses (DS 26,8). Un paciente tenía antecedentes familiares de psoriasis. Ningún paciente del grupo DMAR desarrolló psoriasis ($p < 0,0001$). En 2 pacientes que suspendieron el AB hubo remisión completa de la manifestación cutánea y en 3 pacientes que mantuvieron el tratamiento las manifestaciones cutáneas persistieron. No se encontró asociación entre el desarrollo de psoriasis y edad al diagnóstico, tiempo de evolución de AR y tiempo de tratamiento con AB ($p = NS$).

Concluimos que la prevalencia de psoriasis en pacientes tratados con AB (etanercept, adalimumab y abatacept) fue 3,4%. El desarro-

Summary

The objectives of this study were to determine the prevalence of psoriasis in patients with rheumatoid arthritis (RA) who were treated with biological agents (BA) and analyze its clinical features in a population of Tucumán.

We included 284 patients with RA. One hundred and forty-eight patients received treated with AB and 136 patients were treated with disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD), and they were selected by simple random sampling.

Of the 284 patients evaluated, 242 (85%) were female, mean age was 56.4 \pm 13.4 years, mean age at diagnosis of RA was 42.3 \pm 16.7 years with a mean time of disease progression of 11.9 \pm 8.5 years. Two hundred and forty-one patients (85%) were seropositive for rheumatoid factor. One hundred thirty-six patients (48%) were treated with DMARD and 148 (52%) received BA. When we compared both groups, there was no significant difference between mean age, age at diagnosis of RA and presence of rheumatoid factor. Five of 148 patients developed psoriasis in the BA group, after receiving the first BA. The prevalence of cutaneous psoriasis was 3.4% (95% CI 1.1-7.7). Most cases were presented as gutata psoriasis. The average duration of treatment to onset of psoriasis was 31.6 months (SD 26.8). One patient had a family history of psoriasis. In the group with DMARD, neither patient developed psoriasis ($p < 0.0001$). Remission of the cutaneous manifestation was observed in 2 patients that discontinued the BA and 3 maintained treatment with persistence of the symptoms. No association was found between the development of psoriasis and age at diagnosis, RA duration and treatment time with BA ($p = NS$).

We conclude that the prevalence of psoriasis in patients treated with BA (etanercept, adalimumab and abatacept) was 3.4%. The development of skin psoriasis was not associated with age at diag-

Correspondencia

Luciana Gonzalez Lucero, Las Piedras 108 PB,
4000 San Miguel de Tucumán
E-mail: lucianagl@hotmail.com

llo de psoriasis cutánea no se asoció a edad al diagnóstico, tiempo de evolución de AR ni tiempo de tratamiento con agentes biológicos.

Palabras clave: artritis reumatoidea, psoriasis, agentes biológicos, anticuerpo anti-factor de necrosis tumoral α .

Introducción

La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad crónica que afecta entre el 0,2 y 1% de la población^{1,2}, produce daño estructural del hueso y el cartílago con alteración en la funcionalidad. Las estrategias de tratamiento actuales se basan en el uso temprano de DMAR (Drogas Modificadoras de AR), ya que la supresión de la actividad de la enfermedad se correlaciona con disminución del daño radiológico³. El retardo en el inicio del tratamiento lleva a progresión de daño articular⁴.

El TNF- α (Factor de Necrosis Tumoral alfa) es una citoquina que juega un rol fundamental en la patogénesis de la AR⁵⁻⁷. Estimula la producción de otras citoquinas proinflamatorias como la Interleuquina 6, aumenta la migración celular por incremento en la producción de moléculas de adhesión, así como el rango de remodelación tisular por proteasas degradantes de la matriz⁸⁻¹¹.

En la última década, estudios controlados en AR demostraron la eficacia de drogas inhibidoras del TNF- α : dos anticuerpos monoclonales (infiximab y adalimumab) y un receptor recombinante del TNF- α (etanercept) para reducir la actividad de la enfermedad y la progresión radiológica¹².

En adición, abatacept, proteína de fusión soluble que consiste en el dominio extracelular del antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos humanos (CTLA-4), y rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une específicamente al antígeno transmembrana CD20, demostraron su eficacia en AR¹³.

La psoriasis cutánea es una enfermedad de distribución mundial y su prevalencia varía en distintas series publicadas siendo entre 1 y 3%¹⁴⁻¹⁶.

En las lesiones dérmicas se encuentra un infiltrado linfocítico B predominantemente perivascular y de células T. Las células T actúan mediante un efecto directo o indirecto a través de las quimoquinas y citoquinas incluyendo el TNF- α ¹⁷, el cual induce la expresión de moléculas de adhesión sobre la superficie de células endoteliales, keratinocitos y células dendríticas promoviendo la migración leucocitaria. Por interacción con receptores de la superficie

de células T, gatilla señales intracelulares a través del factor de transcripción NF-KB activando a estos linfocitos e incrementando la producción de una variedad de citoquinas proinflamatorias tales como IL1, IL6 e IL8. Por otro lado, también disminuye la apoptosis de estas células y del ciclo celular lo cual contribuye a hipertrofia epidérmica^{18,19}.

Key words: rheumatoid arthritis, psoriasis, biological agents, anti-tumor necrosis factor antibody.

de células T, gatilla señales intracelulares a través del factor de transcripción NF-KB activando a estos linfocitos e incrementando la producción de una variedad de citoquinas proinflamatorias tales como IL1, IL6 e IL8. Por otro lado, también disminuye la apoptosis de estas células y del ciclo celular lo cual contribuye a hipertrofia epidérmica^{18,19}.

Todo esto avala el empleo de anti-TNF- α en psoriasis. Múltiples estudios clínicos demostraron la eficacia de drogas anti-TNF- α en psoriasis cutánea¹⁹.

Diversos trabajos publicados en la literatura mencionan algunos casos de aparición de lesiones psoriasiformes en pacientes con AR tratados con inhibidores del TNF- α y abatacept²⁰⁻²³.

Los objetivos de este trabajo fueron determinar la prevalencia de psoriasis en pacientes con artritis reumatoidea tratados con Agentes Biológicos (AB) y analizar sus características clínicas en una población de Tucumán.

Materiales y métodos

De un total de 1007 pacientes con AR (ACR 1987), de una población de Tucumán, Argentina, se incluyeron 284. Ciento cuarenta y ocho (127 mujeres y 21 varones) se encontraban en tratamiento con agentes biológicos tales como etanercept, adalimumab, infiximab, abatacept o rituximab. Ciento treinta y seis pacientes con AR en tratamiento con DMAR (115 mujeres y 21 varones) fueron seleccionados por muestreo aleatorio simple como grupo control. Todos presentaban un seguimiento mínimo de 3 visitas entre el 1 de agosto de 2000 y 31 de julio de 2008.

Se analizaron variables demográficas (edad, sexo); edad al diagnóstico de AR; presencia de Factor Reumatoideo (FR) por técnica de Látex (VN: <1:160); tiempo de evolución de AR en años; DMAR recibidos, monoterapia y combinados con terapia biológica y tipos de agentes biológicos utilizados.

En todos los pacientes se investigó la presencia de psoriasis como evento adverso sospechado por el reumatólogo y en todos los casos se consultó con un dermatólogo. En algunos fue confirmada por biopsia de la lesión.

Se registró edad al diagnóstico de psoriasis; duración del tratamiento con AB hasta la aparición de psoriasis; suspensión del tratamiento luego de la aparición de psoriasis; tiempo de seguimiento de la lesión cutánea en meses; evolución y tipo de psoriasis.

Análisis estadístico

Se aplicó estadística descriptiva (frecuencias absoluta, relativa, intervalos de confianza) y se utilizó Test T no pareado, Test Mann-Whitney y Test Kruskal-Wallis para las variables cuantitativas.

Resultados

De los 284 pacientes evaluados, 242 (85%) fueron de sexo femenino. La edad media fue de 56,4 años \pm 13,4, la edad media al diagnóstico de AR fue de 42,3 años \pm 16,7 con un tiempo de evolución de la enfermedad de 11,9 años \pm 8,5. Doscientos cuarenta y un pacientes (85%) fueron seropositivos para FR (Tabla 1).

Sexo	242 fem/42 masc
Edad media, años	56,4 \pm 13,4
Tiempo medio evolución de AR, años	11,9 \pm 8,5
Edad media al diagnóstico. AR, años	42,3 \pm 16,7
FR (+)	241 (85%)
AB (n)	148 pacientes
	207 tratamientos
DMAR (n)	136

AR: Artritis Reumatoidea, FR: Factor Reumatoideo, AB: Agentes Biológicos, DMAR: Drogas Modificadoras de Artritis Reumatoidea.

Tabla 1. Variables demográficas.

Ciento cuarenta y ocho (52%) estaban tratados con AB y 136 (48%) con DMAR como grupo control.

Al comparar ambos grupos DMAR vs. AB, no hubo diferencias significativas entre edad media (55,8 \pm 14,8 vs. 56,9 \pm 12,0), edad media al diagnóstico de AR (43,4 \pm 17,7 vs. 41,1 \pm 15,6) y presencia de FR (86% vs. 89%). El tiempo de evolución de la enfermedad fue de 10,8 años \pm 9,2 vs. 12,8 años \pm 7,8 ($p = 0,049$) (Tabla 2).

	Grupo DMAR	Grupo AB	p
Edad media (años)	55,8 \pm 14,8	56,9 \pm 12	NS
Tiempo medio de evolución de AR (años)	10,8 \pm 9,2	12,8 \pm 7,8	0,05
FR positivo	111	130	NS
Edad media al diagnóstico de AR (años)	43,5 \pm 17,7	41,1 \pm 15,6	NS

AR: Artritis Reumatoidea, FR: Factor Reumatoideo, AB: Agentes Biológicos, DMAR: Drogas Modificadoras de Artritis Reumatoidea, NS: No significativo.

Tabla 2. Datos demográficos, comparación entre ambos grupos.

En el grupo DMAR, 127 (93%) recibieron metotrexato, 71 (52%) leflunomida, 32 (23,5%), hidroxycloquina, 26 (19,2%) terapia combinada, 6 (4,4%) sulfasalazina y 2 (1,5%) azatioprina. En el grupo AB, 77 (52%) recibieron etanercept, 43 (29%) adalimumab, 42 (28,4%) infliximab, 32 (21,6%) rituximab y 19 (12,8%) abatacept. Cincuenta y dos pacientes (35%) utilizaron más de un agente biológico sin presentar lesiones psoriásicas.

Ningún paciente del grupo DMAR desarrolló psoriasis ($p < 0,0001$). Cinco de 148 pacientes desarrollaron psoriasis en el grupo AB, al recibir el primer AB. La prevalencia fue 3,4% (IC 95% 1,1-7,7). De estos 5 pacientes, 4 fueron mujeres, 2 estaban recibiendo tratamiento con etanercept, 2 con abatacept y 1 con adalimumab. La duración media del tratamiento hasta la aparición de psoriasis fue de 31,6 meses (DS 26,8).

Al evaluar la presentación clínica, el tipo de psoriasis más frecuente fue gutata en 4 pacientes y sólo un paciente presentó psoriasis pustular. Un paciente tenía antecedentes familiares de psoriasis. Dos pacientes suspendieron el AB con desaparición de la manifestación cutánea, mientras que los 3 restantes mantuvieron terapia biológica, debido a la actividad de la enfermedad, sin remisión de las lesiones psoriasisiformes. No se encontró asociación entre el desarrollo de psoriasis y edad al diagnóstico, tiempo de evolución de AR y tiempo de tratamiento con AB ($p = NS$).

Discusión

En este estudio, se observó una prevalencia de psoriasis cutánea de 3,4% en pacientes con AR en tratamiento con agentes biológicos. Ninguno de estos pacientes había presentado evidencia clínica previa de psoriasis o lesiones psoriásicas en piel o uñas. Sólo un paciente tenía antecedentes familiares de psoriasis.

No existe, hasta el presente, una explicación convincente para la ocurrencia de psoriasis posterior a terapia biológica. La asociación temporal entre el inicio del tratamiento con anti-TNF- α y el comienzo de las lesiones cutáneas no fue evidente, lo cual podría excluir una reacción alérgica. No obstante, la desaparición de las lesiones psoriasisiformes al suspender el tratamiento en dos pacientes, así como la persistencia de las mismas con el mantenimiento de la terapia en los 3 restantes, implica una relación causa efecto.

Existen numerosos casos publicados de lesiones psoriasisiformes inducidas por anti-TNF- α en la literatura y el tiempo medio de administración del mismo hasta la aparición de la lesión cutánea varía desde un mes a dos años^{20,21,28,29}. En nuestro trabajo fue similar alcanzando los 31,6 meses (DS 26,8).

A diferencia de Harrison y cols., quienes mostraron una mayor incidencia de psoriasis en pacientes tratados con adalimumab, en el presente estudio no hubo una diferencia significativa en la aparición de psoriasis entre los agentes biológicos²⁰.

Está descrito que el tipo de psoriasis por AB es del tipo pustular, mientras que en nuestro trabajo se encontró mayor prevalencia de psoriasis gutata. La aparición de este tipo de psoriasis se asocia a infección estreptocócica²⁰, sin embargo ninguno de nuestros pacientes presentó antecedentes o clínica al momento del evento de dicha infección.

No se demostró aún el mecanismo fisiopatológico responsable de esta reacción paradójica. Existen evidencias que demuestran el rol fundamental de las células dendríticas dérmicas en la producción de IFN- α que interviene en la inducción de lesiones cutáneas psoriásicas en estadios tempranos^{19,24}.

El TNF- α regula la producción de IFN- α . La inhibición de TNF- α podría inducir localmente la producción de IFN- α sostenidamente en aquellos pacientes que desarrollan psoriasis cuando reciben esta terapia^{25,26,30}.

Por otro lado, se ha sugerido que bajo ciertas condiciones el tratamiento con anti-TNF- α promueve la activación de células T autorreactivas, lo cual provoca daño tisular por mecanismos autoinmunes en pacientes predispuestos²⁷. En los pacientes tratados con anti-TNF- α se inhibiría el rol supresivo regulatorio de células T autorreactivas específicas que contienen antígeno leucocitario cutáneo expresado en un subgrupo de células T21 y además podría incrementar la expresión de receptores de quimoquinas como el CXCR3 que, a su vez, promueve la infiltración de células T autorreactivas²⁷.

Esto contradice la acción benéfica del anti-TNF- α en psoriasis, lo que demuestra la heterogeneidad de esta enfermedad y el complejo mecanismo en marcha para la expresión de psoriasis.

Abrams en 2000 demostró que el bloqueo de la señal co-estimuladora de las células T lleva a una disminución progresiva en el número, estado de activación y elaboración de citoquinas en las células T lesionales, con efecto secundario sobre la activación de los keratinocitos y de la liberación de citoquinas. Bajo este escenario, las células dendríticas inmaduras reclutadas en la piel lesionada luego de la administración de abatacept presumiblemente no podrían adquirir suficiente estímulo para ser activadas en forma óptima, comprometiendo las señales de activación de células T. Esto avala ampliamente el uso de abatacept en psoriasis. La paradójica aparición de estas lesiones en pacientes con AR tratados con esta terapia biológica aún no fue esclarecida³¹.

Conclusiones

Concluimos que la prevalencia de psoriasis en pacientes tratados con AB (etanercept, adalimumab y abatacept) fue 3,4%. La mayoría de los casos se presentaron como psoriasis gutata, y el desarrollo de las lesiones no se asoció a edad al diagnóstico, tiempo de evolución de AR ni tiempo de tratamiento con agentes biológicos.

Bibliografía

1. Spindler A, Bellomio V, Berman A, et al. Prevalence of Rheumatoid Arthritis in Tucumán, Argentina. *J Rheumatol* 2002;29:1166-70.
2. Silman AJ, Hochberg MC. *Epidemiology of the rheumatic diseases*. New York: Oxford University Press, 1993.
3. Plant MJ, Williams AL, O'Sullivan MM, Lewis PA, Coles EC, Jessop JD. Relationship between time integrated C-Reactive Protein levels and radiographic progression in patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1473-77.
4. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR, et al. Infliximab in active early Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:149-55.
5. Brennan FM, Chantry D, Jackson A, Maini R, Feldman M. Inhibitory effect of Tumor Necrosis Factor alpha antibodies on synovial cell interleukin 1 production in Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 1989;2:244-47.
6. Ared WP, Dayer JM. Inhibition of the production and effects on interleukin 1 and Tumor Necrosis Factor alpha in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:151-60.

7. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in Rheumatoid Arthritis. *N Eng J Med* 2001;344:907-16.
8. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of Etanercept and Methotrexate in patients with early Rheumatoid Arthritis. *N Eng J Med* 2000;343:1586-93.
9. Brauntein J, Allendorf J, Reister M, et al. How are soluble forms of ICAM-I (sCD54) and LFA-3 (sCD58) generated?. *Immunobiology* 1994;191-93.
10. Paleolog EM, Hunt M, Elliott MJ, Feldman M, Maini RN, Woody JN. Deactivation of vascular endothelium by monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha antibody in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1082-91.
11. Tak PP, Taylor PC, Breedveld FC, et al. Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody treatment in patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1077-81.
12. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager J, Gough A, Kalden J, Malaise M. Therapeutic effect of the combination of Etanercept and Methotrexate compared with each treatment alone in patients with Rheumatoid Arthritis: double blind randomised controlled trial. For the TEMPO study investigators. *Lancet* 2004;363:675-81.
13. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of Rheumatoid Arthritis. *Lancet* published online June 13, 2007.
14. Labgley RGB, Jrueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Supl II): ii18-ii23.
15. Biondi Oriente C, Scarpa R, Pucino A, Oriente P. Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Dermatological and Rheumatological cooperative clinical report. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;146:69-71.
16. Koo J. Population -based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin* 1996;14:485-96.
17. Veale DJ, Ritchlin, Fitzgerald O. Immunopathology of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Supl II):ii26-ii29.
18. Terajima S, Higak M, Igarashi Y, Nogita T, Kawashima M. An important role of tumor necrosis factor alpha in the induction of adhesion molecules in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1998;290:246-52.
19. Mease P. TNF α Therapy in Psoriatic Arthritis and Psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:755-758.
20. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, Kin Y, Groves R, Hyrich KL. Rates of new onset Psoriasis in patients with Rheumatoid Arthritis receiving anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:209-15.
21. De Gannes Gc, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, bell D, Adam S, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol* 2007;143:223-31.
22. Flier J, Boorsma DM, van Beek Pj, Nieboer C, Stoof TJ, Willemze R. Differential expression of CXCR3 targeting chemokines CXCL10, CXCL9 and CXCL11 in different types of skin inflammation. *J Pathol* 2001;194:398-405.
23. Becker JC, Covucci A, Helfrick R, Bathon J, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in arthritis and poor prognostic factors methotrexate-naïve patients with early rheumatoid. *Ann Rheum Dis* published online 5 Jan 2009.
24. Martin BA, Chalmers RJ, Telfer NR. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate Psoriasis? *Arch Dermatol* 1996;132:717-18.
25. Nestle FO, Conrad C, Tunkyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon alpha production. *J Exp Med* 2005; 202:135-43.
26. Paluka AK, Blanck JP, Bennett L, Pascual V, Bancharau J. Cross-regulation of tumor necrosis factor and IFN γ in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:3372-7
27. Berg EL, Yoshi T, Rott LS, Robinson Mk, Warnock RA, Kishimoto TK, et al. The cutaneous lymphocyte antigen is a skin lymphocyte homing receptor for the vascular lectin endothelial cell-leukocyte adhesion molecule 1. *J Exp Med* 1991;174:1461-6.
28. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum.* 2008 Jul 15;59(7):996-1001. Review.
29. Wendling D, Balblanc JC, Briançon D, Brousse A, Lohse A, Deprez P, Humbert P, Aubin F. Onset or exacerbation of cutaneous psoriasis during TNFalpha antagonist therapy. *Joint Bone Spine.* 2008 May;75(3):315-8. Epub 2008 Feb 11.
30. Aslanidis S, Pырpasopoulou A, Douma S, Triantafyllou A. Tumor necrosis factor-a antagonist-induced psoriasis: yet another paradox in medicine. *Clin Rheumatol.* 2008 Mar;27(3):377-80. Epub 2007 Nov 10.
31. Abrams JR, Kelley SL, Hayes E, Kikuchi T, Brown MJ, Kang S, Lebwohl MG, Guzzo CA, Jegasothy BV, Linsley PS, Krueger JG. Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells. *J Exp Med* 2000 Sep 4; 192(5): 681-94.