

Inmunosenectud y enfermedades reumáticas

María Fabiola Toro Castaño¹

Resumen

La inmunosenectud se refiere a los cambios en el funcionamiento del sistema inmune que ocurren con el envejecimiento. En general, se presenta una redistribución de las poblaciones leucocitarias circulantes: se aumentan los neutrófilos, las células asesinas naturales (NK), los linfocitos T CD8+, los linfocitos B-1 (productores de autoanticuerpos) y se disminuyen los linfocitos T CD3+CD56+ (relacionados con el control de autoinmunidad). La función fagocítica y microbicida de los neutrófilos se vuelve deficiente, al igual que la actividad de las células NK. La respuesta de los linfocitos T y B contra antígenos extraños se disminuye pero, a pesar de ello, en algunos individuos los linfocitos T estimulados con autoantígenos o mitógenos se tornan mejores productores de IFN- γ . Se produce una desviación de la respuesta T hacia un patrón Th2 y hay un aumento en la producción de citoquinas pro inflamatorias. Estos cambios en el sistema inmune pueden estar dados por una desregulación del sistema debido a alteraciones en receptores y en señales bioquímicas intracelulares. Los cambios inmunes en la vejez, asociados con factores genéticos y ambientales, pueden contribuir al desarrollo de ciertas enfermedades reumáticas propias del viejo como la arteritis de células gigantes y la polimialgia reumática, en las cuales el interferón γ y las citoquinas pro inflamatorias tienen un papel patogénico fundamental. Igualmente, la aparición de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) podría explicarse por el aumento de citoquinas tipo Th2 como la IL-6 y la IL-10 y el incremento de

linfocitos B-1 productores de autoanticuerpos. Conocer la base genética y los mecanismos moleculares de estas alteraciones, puede ayudar en un futuro a descubrir estrategias que permitan controlar la desregulación inmune y el desarrollo de enfermedades en la vejez.

Palabras clave: Envejecimiento, sistema inmune, enfermedades reumáticas.

Summary

Immunesenescence refers to the changes of immune response that accompanies the aging process. These changes include redistribution of circulating leukocyte populations: there is an increase of neutrophils, NK cells, CD8+ T cells and B-1 B cells (producing autoantibodies), and reduction of CD3+CD56+ T cells (associated with the control of autoimmunity). The phagocytic and microbicidal function of neutrophils become deficient, similar changes are seen with NK cell activity. The response of B and T cells against foreign antigens is also depressed. In some aged individuals T cells improve their capacity to synthesize IFN- γ when they are stimulated with autoantigens or mitogens, however the immune response is skewed toward a Th2 pattern and there is a generalized increase in production of inflammatory cytokines. All these changes could be mediated through deregulation of membrane receptors and intracellular signalling. Immune alterations associated with genetic and environmental factors could participate in the rheumatic diseases associated with aging such as giant cells

¹ Bacterióloga, Magister en Inmunología. Profesora de Inmunología Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Correo electrónico: ftoro@medicina.udea.edu.co

Enviado para publicación: Abril 5 de 2003
Aceptado en forma revisada: Mayo 30 de 2003

arteritis and rheumatic polymyalgia in which IFN- γ and other inflammatory cytokines play an important pathogenic role. Likewise, systemic lupus erythematosus could be explained by the increase of type 2 cytokines such as IL-6 and IL-10 as well as by the increase of B-1 lymphocytes. Learning about the genetics and the molecular mechanisms underlying these alterations could aid in the objective of developing strategies to control or delay the deleterious effects of the aging process.

Key words: Elderly, immune system, rheumatic diseases.

Envejecer es un proceso fisiológico del desarrollo de todo ser vivo, con los cambios que esto implica en el funcionamiento de las células, órganos y sistemas. El sistema inmunológico como parte del organismo sufre también las consecuencias de ese proceso.

Morfofisiología de las células del sistema inmune en la vejez

El envejecimiento inmune compromete tanto la producción de las células que conforman este sistema como la función de muchas de ellas. La producción de leucocitos en la médula ósea se altera, disminuye el número de células progenitoras CD34⁺, pero se preserva el potencial hematopoyético de estas células. Mediante estudios *in vitro* se ha comprobado que las células CD34⁺ de individuos viejos responden a citoquinas, igual que las de jóvenes, diferenciándose a unidades formadoras de colonias de granulocitos, monocitos y mixtas¹. La producción de linfocitos B se afecta debido a una falla en la diferenciación de estas células de un estadio pro-B a pre-B funcionales, lo que hace que estas últimas entren en apoptosis y mueran; la disminución de células pre-B durante la vejez es de 60-90%². La producción de linfocitos T, que se realiza en el timo, se altera significativamente a partir de la pubertad. Este órgano pierde su tamaño debido a la poca celularidad, quedando sólo una pequeña fracción del mismo en la vejez, sin embargo es funcional pues hay presencia de células T vírgenes (CD45RA⁺) en los humanos y recuperación del tamaño y función del mismo experimentalmente, en ratones viejos, tra-

tados con zinc³. La disminución en la producción de células en la médula ósea debería reflejarse en la cantidad de leucocitos en la sangre y no es así, el número de monocitos, eosinófilos y basófilos es igual al de individuos jóvenes e incluso se aumenta el número de neutrófilos y células asesinas naturales (NK)⁴. La cantidad de linfocitos T y B es normal²⁻⁵, aumenta la relación TCD4⁺/TCD8⁺ y predominan los linfocitos T de memoria (CD45RO⁺) tanto los TCD4⁺ como los TCD8⁺; ambas poblaciones de linfocitos T pierden la molécula CD28^{6,7}, la cual es esencial para el buen funcionamiento de estas células y están disminuidos los linfocitos T asesinos naturales CD3⁺CD56⁺ (TNK), la mayoría de los cuales es CD28⁸. Contrario a lo que ocurre con los linfocitos T, los linfocitos B de memoria y la población B-2 están disminuidos, mientras que la población de linfocitos B-1 está aumentada⁹. Una concentración normal de linfocitos T y B, a pesar de estar alterada su producción, se explica por la capacidad que tienen ambas poblaciones linfoides de expandirse clonalmente.

Respuesta inmune en la vejez

El sistema inmune tiene componentes de defensa inespecíficos (inmunidad innata) y específicos (inmunidad adaptativa). Dentro de los primeros están las proteínas del complemento, la fagocitosis ejercida por neutrófilos, monocitos y macrófagos y la actividad de las células NK. Los elementos específicos son los linfocitos T y B y los anticuerpos (inmunoglobulinas) producidos por estos últimos.

Inmunidad innata

La activación del complemento y la fagocitosis mediada por neutrófilos, son los primeros mecanismos que responden ante una agresión y tratan de controlarla inicialmente. La adhesión y migración dirigida (quimiotaxis) de los neutrófilos hacia el foco inflamatorio, es normal en la vejez, pero su capacidad de ingerir partículas extrañas opsonizadas con complemento y con anticuerpos está deficiente. Los niveles de complemento en sangre están dentro de los rangos normales¹⁰, las concentraciones de inmunoglobulinas también son normales o pueden estar aumentadas, pero como veremos más adelante están disminuidas las inmunoglobulinas

con especificidades para antígenos extraños, por lo tanto el defecto en la ingestión puede deberse a alteraciones en los receptores para las opsoninas o en la señalización intracelular después de la unión del ligando a su correspondiente receptor. Con relación a esto se ha encontrado en la vejez disminución de receptores para el Fc de la IgG (CD16) en la membrana de los neutrófilos, no se conoce si con el envejecimiento se producen alteraciones en la señalización intracelular de estas células. Además de estar afectada la ingestión, también se deprime la capacidad microbicida de estas células pero sólo para aquellos agresores que requieren opsonización con complemento y anticuerpo y esto tiene relación con una baja producción de anión superóxido (O_2^-) y, por lo tanto, de otros reactivos intermediarios del oxígeno dependientes del O_2^- como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el ácido hipocloroso (HOCl) y las cloraminas que tienen potente acción oxidativa¹⁰.

Los macrófagos son células importantes en la respuesta inmune innata porque además de fagocitar agentes extraños, participan en la inflamación mediante la producción de citoquinas inflamatorias como la interleuquina 1 (IL-1), la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). La IL-1 induce la producción de TNF- α , IL-6 y de la misma IL-1; el TNF- α estimula la producción de IL-1 e IL-6. La IL-1 y el TNF- α promueven la adhesión de leucocitos al endotelio e inducen producción de quimiocinas con lo cual contribuyen al infiltrado leucocitario en los focos inflamatorios. Estas citoquinas participan en la reparación normal de los tejidos estimulando proliferación y activación de fibroblastos e induciendo angiogénesis, pero también tienen un potencial patogénico en la fibrosis inducida por enfermedades crónicas¹¹. Estas tres citoquinas pro inflamatorias activan osteoclastos, la IL-6 participa en la producción y proliferación de estas células. Además, la IL-1, el TNF- α y la IL-6 son las mediadoras de las manifestaciones sistémicas de la inflamación aguda entre ellas la producción de reactantes de fase aguda. Hay controversia en cuanto a las concentraciones circulantes de estas citoquinas en la vejez, para algunos están aumentadas, para otros son normales¹², pero sí está claramente demostrado el aumento en su producción por macrófagos estimulados^{12, 13}. A nivel circulante se encuentran aumentadas las concentraciones del receptor soluble de TNF- α y de otras moléculas involucradas en la inflamación como la quimiocina

MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos-1) la cual moviliza y activa macrófagos¹³. Por lo general, los estudios han mostrado un incremento de la IL-6 circulante después de la menopausia o andropausia y esto puede tener relación con la falta de estrógenos y andrógenos, que regulan negativamente la expresión del gen de esta citoquina¹⁴⁻¹⁵; también puede influir la prostaglandina E_2 (PgE_2) la cual se encuentra aumentada en la vejez debido a incremento en la producción de COX2¹⁶. La PgE_2 mejora la producción de IL-6 por los macrófagos¹⁷.

A pesar de que el número de células NK está aumentado en la vejez, la actividad citotóxica de estas células es baja lo que explica la mayor susceptibilidad de los ancianos a sufrir infecciones por microorganismos intracelulares¹⁷. Existe una población de linfocitos T con características de células NK llamadas NKT, las cuales no reconocen antígenos en el contexto del HLA sino unidos a moléculas CD1¹⁸, además tienen un receptor de antígeno (TCR) con un repertorio muy restringido. Han sido consideradas células inmunorreguladoras pues cuando son estimuladas liberan rápidamente grandes cantidades de IFN- γ y de IL-4; a través de esta última citoquina se les ha atribuido un papel inhibitorio de la respuesta autoinmune¹⁹ ya que bloquea la activación de macrófagos por IFN- γ . La cantidad de células NKT disminuye con el envejecimiento⁸, lo cual podría contribuir en parte a la aparición de enfermedades reumáticas en una etapa tardía de la vida.

Inmunidad adquirida

Los linfocitos T que poseen la molécula CD4⁺ en su membrana reconocen péptidos unidos a moléculas de histocompatibilidad HLA-II, mientras que las células TCD8⁺ reconocen péptidos unidos al HLA-I. Las primeras son conocidas como células ayudadoras (Th) las cuales se dividen en Th1 y Th2 según las citoquinas que producen. Las Th1 producen IL-2 e interferón gama (IFN- γ); por medio de IL-2 esta población celular prolifera clonalmente, además permite la activación de los linfocitos TCD8⁺ para que sean funcionales como células citotóxicas específicas de antígeno. Por medio de IFN- γ se activan macrófagos y se induce en los linfocitos B la producción de isotipos de IgG. Las células Th2 producen IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 y factor transformante de crecimiento beta (TGF- β). La IL-4 estimula la for-

mación de los linfocitos Th2 y de los linfocitos B, también induce la producción de IgE y de IgG1; con IL-5 se reclutan y activan eosinófilos; la IL-6 permite la diferenciación de linfocitos B en células plasmáticas y la producción de anticuerpos por estas células; el TGF- β promueve la producción de IgA y regulan negativamente muchos aspectos de la respuesta inmune; la IL-10 también ha sido implicada en la activación de linfocitos B y en la producción de anticuerpos. Así, las células Th1 están más relacionadas con la inmunidad celular mientras que las Th2 con la inmunidad humoral. Es muy importante la interacción física T-B para producir anticuerpos de diferente isotipo y de alta afinidad y para la generación de linfocitos B de memoria.

La capacidad de los macrófagos para procesar y presentar antígenos a los linfocitos T no cambia con el envejecimiento², pero sí se altera la función de los linfocitos T. Se encuentra una disminución de la respuesta de hipersensibilidad retardada a antígenos inoculados en la piel, se inhibe la respuesta linfoproliferativa *in vitro* frente a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*, se afecta la respuesta de anticuerpos dependiente de linfocitos T y la generación de linfocitos T citotóxicos en respuesta a la infección y a la vacunación². Un alto porcentaje de células T CD4⁺ y T CD8⁺ carecen de la molécula coestimuladora CD28, lo cual compromete su función contra antígenos extraños; sin embargo, son células altamente productoras de IFN- γ después del estímulo con autoantígenos o mitógenos^{7, 20}. Se disminuye la producción de IL-2 y de IFN- γ inducidas por infección o vacunación y además la producción del receptor para IL-2 es anormal². El defecto en la respuesta de los linfocitos T puede deberse a alteraciones en la transducción de señales bioquímicas al interior de la célula, pues se han reportado defectos en la movilización del calcio intracelular y en la fosforilación de proteínas necesarias para activar el ciclo celular y para la activación de factores transcripcionales que promueven la producción de citoquinas². Las alteraciones en la inmunidad celular que se presentan en la vejez explican la reactivación de infecciones latentes como tuberculosis y varicela². Se disminuyen los linfocitos Th1 y se aumentan los Th2², en esto también puede influir el aumento en la PGE₂, la cual inhibe la producción de IL-12, una citoquina

que promueve la expansión de células Th1¹². A pesar del aumento en los linfocitos Th2 en la vejez, la producción de anticuerpos contra antígenos extraños está disminuida aunque se incrementa la producción de autoanticuerpos pero de baja afinidad. Los niveles circulantes de inmunoglobulinas pueden ser normales o estar aumentados a expensas de los autoanticuerpos, lo cual se puede explicar por la disminución de linfocitos B-2 y el aumento de linfocitos B-1⁹; los primeros, mediante la cooperación con los linfocitos T, son la principal fuente de anticuerpos contra antígenos extraños, mientras que los segundos, independientemente de la ayuda de linfocitos T son los principales productores de autoanticuerpos, por esta razón son anticuerpos de baja afinidad. Además del predominio de linfocitos B-1, hay otros factores que pueden influir en la producción de autoanticuerpos en la vejez como la activación policlonal de linfocitos B por citoquinas Th2 (IL-6) y la disminución en la selección negativa en el timo de linfocitos T autorreactivos². Además de lo anterior, hay pérdida preferencial de IgG y de la síntesis de anticuerpos de alta afinidad después de inmunizar con antígenos extraños; muchos de estos cambios se deben a la falta de ayuda de los linfocitos T en centros germinales, lugar donde ocurre el cambio de isotipo y madura la afinidad de los anticuerpos⁹.

Influencia del sistema endocrino en los cambios inmunológicos de la vejez

Los cambios hormonales en la vejez pueden contribuir en parte a algunas de las alteraciones del sistema inmune. La deficiencia de andrógenos y estrógenos puede aumentar la producción de IL-6 ya que ambas hormonas regulan la expresión del gen de esta citoquina^{14, 15}. Igualmente, hombres y mujeres de más de 60 años tienen disminuida la producción de dehidroepiandrosterona (DHEA) y su precursor sulfatado²¹, debido a una pérdida casi completa de la zona reticularis de la corteza adrenal²². La deficiencia de DHEA parece que desvía la respuesta inmune hacia un patrón Th2. La administración de DHEA en roedores deficientes en esta hormona, antagoniza muchos de los cambios relacionados con el envejecimiento, suprime la producción de IL-6, restaura la producción de IL-2 e inhibe

producción de autoanticuerpos. Cuando los ratones NZB/NZW que son susceptibles a desarrollar LES son tratados con DHEA, se inhibe la formación de autoanticuerpos y mejora su sobrevida²³.

Enfermedades reumáticas en la vejez

Las enfermedades reumáticas propias de la vejez son la arteritis de células gigantes y la polimialgia reumática; además de éstas se puede presentar LES y artritis reumatoide (AR) con características atípicas si se compara con la presentación en individuos jóvenes²⁴.

¿Cómo relacionar las alteraciones inmunes en la vejez con las patologías reumáticas antes señaladas?

En primer lugar, la disminución en la población de células TNK que regula autoinmunidad puede contribuir al desarrollo de enfermedades de este tipo. En segundo lugar, el aumento en la población de linfocitos B-1 que pueden interactuar con linfocitos T autorreactivos y a través de las moléculas CD40-CD40L recibir señales para la maduración de la afinidad de los autoanticuerpos. Las células B-1 son excelentes presentadoras de antígenos a los linfocitos T debido a la expresión de una alta densidad de moléculas coestimuladoras como el B7; los linfocitos T activados por la interacción con las células B-1 podrían también estimular a los linfocitos B-2 a producir autoanticuerpos. Además los linfocitos B-1 son una fuente importante de IL-10²⁵. Esta citoquina con propiedades reguladoras sobre muchos aspectos de la respuesta inmune, puede activar linfocitos B autorreactivos y contribuir en la patogénesis de enfermedades como el LES²⁶. La adición de IL-10 a cultivos *in vitro* de células mononucleares de pacientes con LES en presencia de gangliósido GQ1b, aumenta la producción de autoanticuerpos por linfocitos B-1²⁷. Experimentalmente la administración continua de IL-10 a ratones susceptibles de desarrollar LES les acelera la enfermedad²⁵. La IL-10 también puede activar linfocitos T CD8⁺²⁸. La desviación de la respuesta inmune en la vejez hacia un patrón Th2 así como una activación de macrófagos activados estarían aportando más IL-10 a este proceso.

Finalmente, los linfocitos TCD4⁺/CD28⁻ y TCD8⁺/CD28⁻ autorreactivos con capacidad de secretar gran-

des cantidades de IFN- γ y la alta producción de citoquinas pro inflamatorias (IL-1, TNF- α , IL-6) por macrófagos activados por el IFN- γ , podrían explicar la patogénesis de enfermedades reumáticas propias de la vejez como la arteritis de células gigantes, la polimialgia reumática y la artritis reumatoide.

Inmunopatogénesis de la arteritis de células gigantes y de la polimialgia reumática

Se considera que estas dos entidades se inician por agentes infecciosos o autoantígenos en personas mayores de 50 años, predispuestas genéticamente, en su mayoría de sexo femenino²⁴. En ambas se han detectado anticuerpos contra una gran variedad de autoantígenos, pero su contribución en la patogénesis de estas enfermedades no se conoce²⁹, lo que sí parece claro es el papel de las citoquinas

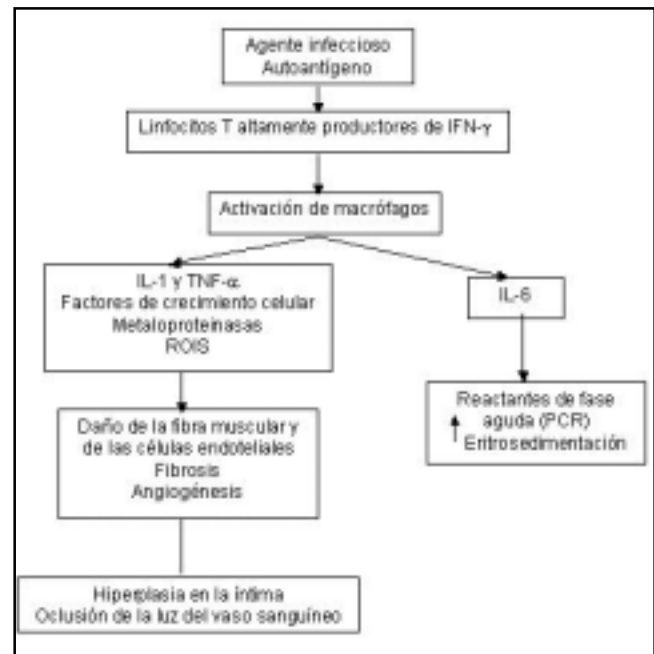


Figura 1. Modelo de inmunopatogénesis de la arteritis de células gigantes. Los macrófagos activados por IFN- γ producen moléculas que dañan la pared de la arteria temporal y liberan factores que promueven fibrosis y angiogénesis, lo cual lleva a un engrosamiento de la íntima del vaso y cierre de la luz del mismo.

pro inflamatorias^{30, 31} y, como ya se mencionó anteriormente, la producción de estas citoquinas se incrementa con el envejecimiento. En la arteritis de células gigantes la IL-1 y el TNF- α pueden aumentar la expresión de moléculas que promueven la adhesión de leucocitos al endotelio e inducir quimioquinas, lo cual permite la movilización de linfocitos T y monocitos a través de la vasa vasorum de la arteria temporal. Allí los linfocitos T activados producen grandes cantidades de IFN- γ que activa a los macrófagos a producir más citoquinas pro inflamatorias, metaloproteinasas, reactivos intermediarios del oxígeno, factores de crecimiento de fibroblastos y factores angiogénicos, todo esto llevaría a una degradación de la lámina de elastina interna y a una hiperplasia oclusiva de la luz del vaso sanguíneo³¹ (Figura 1). En la sinovitis asociada a la polimialgia reumática también predominan los linfocitos T y los macrófagos, estos últimos contribuyendo a la inflamación por medio de los efectos de las citoquinas pro inflamatorias³¹.

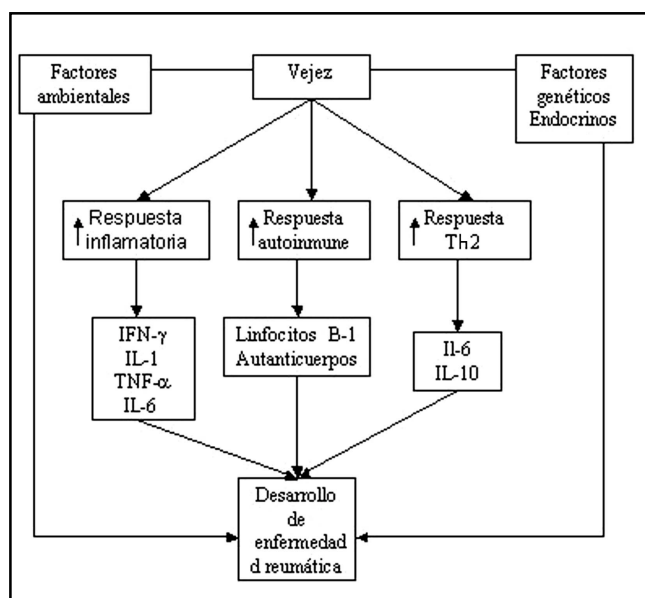


Figura 2. Desregulación inmune en la vejez y su asociación con enfermedades reumáticas. El aumento en las respuestas inflamatoria, autoinmune y Th2 asociadas a factores genéticos, endocrinos y ambientales, puede inducir enfermedades reumáticas propias de la vejez u otro tipo de enfermedades autoinmunes con características diferentes a las que se presentan en adultos jóvenes.

Conclusiones

Como consecuencia del envejecimiento el sistema inmune presenta una desviación importante hacia la respuesta inflamatoria y autoinmune, esta última caracterizada por autoanticuerpos y linfocitos T autorreactivos. En un contexto de factores genéticos y ambientales, la afinidad por las moléculas propias se aumenta y con el estado pro inflamador de la vejez se facilita el desarrollo de patologías autoinmunes como la arteritis de células gigantes, la polimialgia reumática, el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide (Figura 2). Conocer los mecanismos y la base genética de la desregulación inmune permitirá en un futuro desarrollar estrategias que puedan revertir estas alteraciones y mejorar la calidad de vida de los ancianos.

Referencias

1. Bagnara GP, Bonsi L, Strippoli P, et al. Hemopoiesis en healthy old people and centenarians: Well maintained responsiveness of CD34 positive cells to hemopoietic growth factors and remodeling of cytokine network. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: B61-66.
2. Weksler ME, Szabo P. Aging and the immune system. In: Austen KF, Frank MM, Atkinson JP, Caltor H. *Samter's Immunologic Diseases*. Vol II, 6a ed. Philadelphia: Lippincott Williams @ Wilkins 2001: 1086-1093
3. Chappuis P, Lemonnier D, Savino W. Restoration of the thymus in aging mice by *in vivo* Zn supplementation. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 66: 127-135.
4. Ibs KH, Rink L. Das Immunsystem im alter. *Z Gerontol Geriatr* 2001; 34: 480-485.
5. Weksler ME, Szabo P. The effect of age on the B - cell repertoire. *J Clin Immunol* 2000; 20: 240-249.
6. Vallejo AN, Nestel AR, Schirmer M, et al. Aging related deficiency of CD28 expression in CD4⁺ Tcells is associated with the loss of gene specific nuclear factor binding activity. *J Biol Chem* 1998; 273: 8119- 8129.
7. Saurwein- Teissel M, Lung TL, Marx F, et al. Lack of antibody production following immunization in old age: association with CD8⁺ CD28⁻ T cell clonal expansions and an imbalance in the production of Th1 and Th2 cytokines. *J Immunol* 2002; 168: 5893-5899.
8. De la Rosa O, Tarazona R, Casado JG, et al. Valpha 24⁺ NKT cells are decreased in elderly humans. *Exp Gerontol* 2002; 37: 213-217.
9. Weksler ME. Changes in the B-cell repertoire with age. *Vaccine* 2000; 18: 1624-1628.
10. Butcher S, Chahel H, Lord JM. Ageing and the neutrophil: No appetite for killing? *Immunol* 2000; 100: 411-416.
11. Durum SK, Oppenheim JJ. Proinflammatory cytokines and immunity. In: Paul WE. *Fundamental Immunology*, Third ed. New York: Raven Press. 1993: 801-835.

12. Han SN, Meydani SN. Antioxidants, Cytokines and Influenza infection in age mice and elderly humans. *J Infect Dis* 200; 182 (Suppl 1): s74-80.
13. Gerli R, Monti D, Bistoni O, et al. Chemokines, sTNF and sCD30 serum levels in healthy aged people and centenarians. *Mech Ageing Dev* 2000; 121: 37-46.
14. Ershler WB, Keller EJ. Age associated increased interleukin-6 gene expression late life diseases and frailty. *Annu Rev Med* 2000; 51: 245-270.
15. Jilka RL. Cytokines, bone remodeling and estrogen deficiency: A 1998 update. *Bone* 1998; 23: 75-81.
16. Wu D, Hayek MG, Meydani S. Vitamin E and macrophage cyclooxygenase regulation in the aged. *J Nutr* 2001; 131: 382s-388s.
17. Ogata K, An E, Shioi Y, et al. Association between natural killer cell activity and infection in immunological normal elderly people. *Clin Exp Immunol* 2001; 124: 392-397.
18. Spada FM, Koezuka Y, Porcelli SA. CD1d restricted recognition of synthetic glycolipid antigens by human natural killer T cells. *J Exp Med* 1998; 188: 1529- 1534.
19. Chen H, Paul WE. Cultured NK1.1⁺CD4⁺ T cell produce large amounts of IL-4 and IFN- γ upon activation by anti CD3 or CD1. *J Immunol* 1997; 159: 2240-2249.
20. Weyand CM, Goronzy JJ. Pathogenic mechanisms in giant cell arteritis. *Cleve Clin J Med* 2002; 69 suppl 2: SII28- 32.
21. Giordano R, Divito L, Lanfranco F, et al. Elderly subjects show severe impairment of dehydroepiandrosterone sulphate and reduced sensitivity of cortisol and aldosterone response to the stimulatory effect of ACTH. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 259-265.
22. Harper AJ, Buster JE, Casson PR. Changes in adrenocortical functions. *Sem Reprod Endocrinol* 1999; 17: 327-338.
23. Wilder RL. Neuroendocrine- immune system interactions and autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 307-338.
24. Belostocki KB, Paget Sa. Inflammatory rheumatologic disorders in the elderly; unusual presentations, altered outlooks. *Postgraduate Med* 2002; 111: 72-78.
25. Berland R, Wortis H. Origins and functions of B-1 cell with notes on the role of CD5. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 253-300.
26. Llorente L, Zou W, Levy Y, et al. Role of interleukin-10 in the lymphocyte hyperactivity and autoantibody production of human Systemic Lupus Erythematosus. *J Exp Med* 1995; 181: 839-844.
27. Kanda N, Watanabe S. Ganglioside GQ1b enhances anti double stranded DNA antibody and IgG production of PBMCs from patients with systemic lupus erythematosus. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 532-540.
28. Wakkach A, Cottrez F, Groux H. Can interleukin 10 be used as a true immunoregulatory cytokine?. *Eur Cytokine Netw* 2000; 11: 153-160.
29. Schmits R, Kubuschok B, Schuster S, et al. Analysis of the B cell repertoire against autoantigens in patients with giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Immunol* 2002; 127: 379-385.
30. Goronzy JJ, Weyand CM. Cytokines in giant cell arteritis. *Cleve Clin J Med* 2002; 69 suppl 2: SII91-94.
31. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and Giant- cell arteritis. *New Engl J Med* 2002; 347: 261-271.