

POSIBLE EFECTO PROTECTOR DE LA HYPERURICEMIA EN LA ARTRITIS REUMATOIDEA

C. AGUDELO, CH. WISE, R. TURNER, E. PISKO

La artritis reumatoidea (AR) y la gota son enfermedades reumatológicas frecuentes; sin embargo la coexistencia de ambas en el mismo paciente es rara. Se ha sugerido que la hiperuricemia causa disminución del proceso inflamatorio reumatoideo. En este estudio se reportan cuatro casos de AR clásica que tuvieron mejoría objetiva y subjetiva cuando desarrollaron hiperuricemia persistente. Se discuten los mecanismos por los que la hiperuricemia podría modular la inflamación causada por la AR lo mismo que su posible utilidad terapéutica.

La artritis reumatoidea (AR) y la gota son entidades reumáticas relativamente comunes pero la ocurrencia de las dos en un individuo es muy rara. Wallace y colaboradores (1) estimaron que deberían existir en los Estados Unidos cerca de 10.000 casos de tal asociación, pero al efectuar una revisión de la literatura desde 1881, tan sólo encontraron siete casos descritos. No se sabe cuál o cuáles sean los mecanismos para explicar este fenómeno. Como la hiperuricemia es requisito indispensable para el desarrollo de la gota, es posible que esta anomalía de tipo bioquímico juegue un papel protector, "inmunosupresor", en el proceso reumatoideo. Lussier (2) y Lussier y de Medicis (3), demostraron en ratones que la inducción de hiperuricemia disminuía el proceso inflamatorio de la artritis asociada a la inyección del adyuvante de Freund.

En nuestro laboratorio demostramos que el ácido úrico en concentraciones de 12 mg% disminuye significativamente la formación de factor reumatoideo por los linfocitos (4). En

un estudio previo de doce pacientes con AR e hiperuricemia crónica postulamos que ésta disminuía la expresión del proceso inflamatorio de la AR (5). En el presente estudio clínico describimos cuatro pacientes con AR clásica que al desarrollar hiperuricemia persistente, presentaron mejoría objetiva y subjetiva del proceso inflamatorio reumatoideo.

MATERIAL CLINICO

Caso 1. Enfermera de 55 años quien desarrolló una AR clásica en 1975. El factor reumatoideo fue positivo a títulos altos (1:10240) y la biopsia de un nódulo subcutáneo reveló cambios típicos de nódulo reumatoideo. La sedimentación era de 39 mm/h. Se le inició tratamiento a base de antiinflamatorios no esteroideos sin obtener mejoría, por lo cual se le añadió hidroxycloquina a dosis de 400 mg diarios. En 1977 se diagnosticó hipertensión arterial, la cual se controló con diuréticos tiazídicos; el ácido úrico en ese entonces fue de 5 mg% (normal 3 a 7.5 mg%). Durante 1980-1981, con una uricemia de 7.8 mg%, experimentó mejoría en su proceso artrítico y gradualmente suspendió los antiinflamatorios y la hidroxycloquina sin notar recaída. Desde entonces ha continuado su terapia antihipertensiva y no ha necesitado otras medicaciones excepto analgésicos para el control de artralgias mínimas. El examen clínico demostró ligero engrosamiento sinovial sin deformidades en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales y presencia de nódulos subcutáneos en ambos codos. La punción articular de la primera articulación metatarsofalángica fue negativa para cristales de urato. La uricemia persistió alta con valores hasta 8.7 mg%. La sedimentación fue de 25 mm/h y el factor reumatoideo se mantuvo en títulos altos (1:5120). El estudio radiológico demostró mejoría de las lesiones erosivas en algunas

Drs. Carlos A. Agudelo, Christopher Wise, Roberto Turner, Edward Pisko: Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Bowman Gray School of Medicine, Wake Forest University, Winston-Salem, North Carolina, EU A.

Solicitud de separatas al Dr. Agudelo.

articulaciones interfalángicas de las manos.

Caso 2. Paciente masculino de 50 años, quien presentó en 1974 una poliartritis simétrica con compromiso de articulaciones pequeñas de ambas manos, muñecas y codos, acompañado de rigidez matinal, sedimentación de 52 mm/h, factor reumatoideo positivo (1:1280) y líquidos sinoviales inflamatorios sin cristales. La uricemia fue de 4.6 mg%. Recibió varios tratamientos a base de antiinflamatorios no esteroideos y sales de oro, con ligera mejoría. En 1978 desarrolló hipertensión arterial para la cual se le prescribieron diuréticos diazídicos. Su uricemia gradualmente aumentó hasta alcanzar niveles persistentemente altos, con promedio de 8.5 mg%, y coincidentemente observó mejoría de sus síntomas con disminución de la rigidez matinal, normalización de la sedimentación, mejoría en la fuerza de prensión y tan sólo manifestaciones mínimas de actividad reumatoidea sin deterioro radiológico. En 1983, después de varios años con presiones arteriales normales, se le suspendió la terapia diurética. Los niveles de ácido úrico se normalizaron pero experimentó aumento de sus síntomas con empeoramiento de la rigidez matinal, aumento de la sedimentación y sinovitis simétrica en articulaciones grandes y pequeñas.

Caso 3. Este hombre de 60 años experimentó ataques de podagra durante 1978. Debido a una historia previa de cálculos renales e hiperuricemia persistente se hizo diagnóstico clínico de gota y se inició tratamiento con fenilbutazona y alopurinol. Desafortunadamente no se practicó estudio del líquido sinovial. El paciente mejoró de sus síntomas articulares y permaneció asintomático hasta agosto de 1983, cuando observó la iniciación de una poliartritis simétrica con compromiso de articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, muñecas, codos y hombros, rigidez matinal de tres horas de duración, sedimentación de 43 mm/h, uricemia de 3.6 mg% y factor reumatoideo positivo (1:320). En noviembre de 1983 la sintomatología persistía y la uricemia era de 2.7 mg%. Se suspendieron entonces el alopurinol y la fenilbutazona y se inició tratamiento con na-

proxén 500 mg% dos veces al día. Un mes más tarde el paciente estaba un poco mejor y el líquido sinovial de la muñeca izquierda fue negativo para cristales de urato. Su uricemia fue de 8.1 mg% y la sedimentación de 32 mm/h. Como persistía la sintomatología, se cambió la terapia por ibuprofén y más tarde por indometacina. En febrero de 1984 se observó mejoría, tanto objetiva como subjetiva, con disminución marcada de los hallazgos articulares y tan solo una hora de rigidez matinal. En abril de 1984 estaba casi asintomático, tenía tan solo diez minutos de rigidez matinal, la uricemia era de 7.9 mg% y la sedimentación de 12 mm/h.

Caso 4. Paciente de 54 años de sexo masculino, visto por primera vez en abril de 1980 con historia de AR clásica de diez años de evolución; había experimentado mejoría marcada en el pasado con tratamiento a base de sales de oro pero al suspenderlas la actividad de la AR había regresado con varias horas de rigidez matinal, pérdida de peso, inflamación poliarticular simétrica, líquido sinovial de tipo inflamatorio sin cristales, sedimentación de 48 mm/h, hemoglobina de 12 mg%, uricemia de 4.2 mg%, factor reumatoideo positivo a títulos de 1:320 y estudio radiológico de manos que mostraba múltiples lesiones erosivas típicas. Se le reinició tratamiento con sales de oro y antiinflamatorios no esteroideos con mejoría gradual del proceso inflamatorio y al mismo tiempo se observó aumento gradual en las cifras de ácido úrico con valores de 8.5 mg%, sedimentación normal y aumento de hemoglobina a 14.9 mg%. El factor reumatoideo persistió positivo. En mayo de 1984 el paciente se quejaba de reciente aumento en la rigidez matinal, presentaba dolor en las rodillas y muñecas con ligera inflamación local y la uricemia había descendido a 7 mg%.

DISCUSION

Es posible que nuestros estudios hayan permitido observar pacientes con AR e hiperuricemia que iban a presentar mejoría del proceso reumatoideo durante el período hiperuricémico independientemente de esta anomalía. No creemos que este sea el caso, ya que en la mayoría de nuestros pacientes, el

desarrollo de hiperuricemia ha coincidido con la mejoría clínica de la AR; en algunos de ellos la normalización de la uricemia se ha asociado a una exacerbación clínica con hallazgos objetivos de inflamación articular reumatoidea (5). Aún más, la mejoría clínica en algunos de nuestros pacientes ha persistido a pesar de suspender la terapia antiinflamatoria como en el caso 1. Hemos tenido ocasión de observar además tres pacientes con historia inicial de gota, similar al caso 3, pero con demostración de cristales de urato en el líquido sinovial en dos de ellos, quienes después de un tratamiento prolongado con alopurinol, corrección de la hiperuricemia y control de la gota, desarrollaron una artritis reumatoidea clásica. En estos pacientes al suspender el alopurinol y volverse hiperuricémicos, el proceso reumatoideo mejoró. Todo esto es altamente sugestivo de que la uricemia está jugando un papel modulador del proceso reumatoideo. Al revisar los casos recientemente publicados, en los cuales la AR y la gota coexistían, vemos cómo la sucesión de eventos clínicos parece apoyar nuestra tesis.

Wallace y colaboradores (1) describieron el caso de una paciente de 73 años con AR y síndrome de Felty de varios años de evolución, admitida al hospital debido a una poliartritis aguda y fiebre. Se estableció el diagnóstico de gota porque la aspiración de las articulaciones inflamadas reveló un líquido sinovial inflamatorio con cristales intracelulares de urato monosódico y uricemia de 16.2 mg%. Después de tratamiento con colchicina la paciente mejoró y salió del hospital bajo tratamiento con esta droga y alopurinol, sin requerir tratamiento antireumatoideo. Es tentador asumir que no necesitaba de tal tratamiento ya que el proceso reumatoideo estaba inactivo, "controlado" por la hiperuricemia.

Rama y colaboradores (6) describieron una paciente de 67 años con AR clásica que años después presentó hiperuricemia y depósitos tofáceos en nódulos subcutáneos. La evolución radiológica durante este periodo demostró cómo el proceso reumatoideo no había progresado, sugiriendo una vez más que la hiperuricemia había "controlado" la

inflamación reumatoidea.

En 1980, Jesse y colaboradores (7) describieron el caso de una paciente de 71 años que inicialmente presentó ataques gotosos e hiperuricemia. Al ser tratada con alopurinol se obtuvo control de la gota y normalización del ácido úrico pero entonces desarrolló una artritis reumatoidea clásica con lesiones erosivas articulares, factor reumatoideo positivo, nódulos subcutáneos reumatoideos y sedimentación acelerada. La evolución de los fenómenos clínicos sugiere también, como en los casos anteriores, que la uricemia actúa como "modulador" de la inflamación reumatoidea. Algo similar ocurre en el caso publicado por Rizzoli y colaboradores (8).

La hiperuricemia es un trastorno metabólico bastante común y requisito indispensable para el desarrollo de gota. Su presencia puede proteger o prevenir la AR en aquellos individuos predispuestos o disminuir la expresión de la enfermedad en quienes ya la sufren. De sumo interés es el haber observado varios pacientes con AR que al desarrollar insuficiencia renal crónica, experimentaron mejoría o control de su enfermedad reumatoidea. Aun cuando es posible que la uremia juegue un papel antiinflamatorio, el aumento de la úrea en estos pacientes era moderado y todos presentaban hiperuricemia.

Si en efecto la hiperuricemia crónica actúa como "inmunosupresor" o modulador del proceso reumatoideo disminuyendo su expresión, ¿cuáles serían los mecanismos involucrados para explicar tal fenómeno? Rama y colaboradores han sugerido que la hiperuricemia puede impedir la producción de linfocitos mmunocompetentes (6). Ames y colaboradores (9) han demostrado que el ácido úrico es un poderoso anti-oxidante y han propuesto que en humanos, actúa como mecanismo protector, aumentando la longevidad, disminuyendo la incidencia del cáncer y quizás protegiendo o evitando algunas enfermedades. Ellos sugieren que este sería el motivo por el cual, en el proceso evolutivo, el hombre ha perdido la enzima uricasa y con ello ha adquirido la posibilidad de desarrollar niveles aumentados de ácido úrico comparados con los de otros animales. Estudios recientes su-

gieren que en el proceso inflamatorio reumatoideo se genera una gran cantidad de radicales de oxígeno que contribuyen a aumentar el daño articular (10). Se ha sugerido también que sustancias anti-oxidantes, acaparadoras de radicales de oxígeno, puedan proteger y mejorar la inflamación de la AR (11). Drogas tales como la penicilamina y las sales de oro poseen efecto anti-oxidante y quizás esto explique su efecto benéfico en el control de la AR (12).

Finalmente, y de gran interés, es el estudio efectuado por Rose e Isdale (13) en los Maoris de Nueva Zelanda, quienes poseen una de las prevalencias más altas de hiperuricemia y gota en el mundo. En este estudio de población, los autores no encontraron casos de AR clásica, sugiriendo una vez más que los altos valores de uricemia están protegiendo contra el desarrollo de la AR.

Se necesitan estudios prospectivos que incluyan un mayor número de pacientes para tratar de comprobar si en verdad, como lo sugerimos, la hiperuricemia crónica protege o disminuye la expresión del proceso inflamatorio asociado a la AR. Es posible que un estudio piloto de pacientes con AR clásica activa tratados con pirizamina, droga que aumenta los niveles de ácido úrico, ayude a esclarecer esta hipótesis. De comprobarse nuestros hallazgos, se abriría un camino de investigación y un posible tratamiento, en donde un proceso inflamatorio puede ser modulado por un factor bioquímico a su vez modulable.

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) and gout are common rheumatologic diseases; however, the coexistence of both of them in the same patient is rare. It has been suggested that hyperuricemia causes diminution of the rheumatoid inflammatory process. In this study four cases with classic RA which had objective and subjective improvement when they

developed persistent hyperuricemia are reported. The mechanisms by which hyperuricemia could be modulating the inflammation causes by RA, as well as the possible therapeutic usefulness of this observation are discussed.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- WALLACE DJ, KLINENBERG JR, MORHAIM D, et al. Coexistent gout and rheumatoid arthritis; case report and literature review. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 81-86.
- 2.- LESSIER A. Inhibition of adjuvant-induced arthritis in hyperuricemic rats (abstract). *Arthritis Rheum* 1975; 18: 414.
- 3.- LUSSIER A, DE MEDICIS R. Inhibition of adjuvant arthritis in the rat by an oxonate diet: sequential studies. *J Rheumatol* 1977; 4: 369-376.
- 4.- TURNER RA, PISCO EJ, AGUDELO CA, et al. Uric acid effects on in vitro models of rheumatoid inflammatory and autoimmune processes. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 338-342.
- 5.- AGUDELO CA, TURNER RA, PANETTI M, PISCO E. Does hyperuricemia protect from rheumatoid inflammation? A clinical study *Arthritis Rheum* 1984; 27: 443-448.
- 6.- RAMA D, ABDALLA AM, NEWTON DRL, HASLOCK I. Coexistent rheumatoid arthritis and tophaceous gout: a case report. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 427-429.
- 7.- JESSE EF, TOONE E, OWEN DS, IRBY R. Coexistent rheumatoid arthritis and chronic tophaceous gout. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 244-247.
- 8.- RIZZOLI AJ, TRUJEQUE L, BANKHURST AD. The coexistence of gout and rheumatoid arthritis: case report and review of the literature. *J Rheumatol* 1980; 7: 316-324.
- 9.- AMES BN, CATHCART R, SCHWIERS E, HOCHSTEIN P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6858-6862.
- 10.- LUNEC J, HALLORAN SP, WHITE AG, DORMANDY TL. Free-radical oxidation (peroxidation) products in serum and synovial fluid in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1981; 8: 233-245.
11. GOEBEL KM, STORCK U. Effect of intra-articular orgotein versus a corticosteroid on rheumatoid arthritis in the knees. *Am J Med* 1982; 74: 124-128.
- 12.- GOODMAN MG, WEIGLE WO. Nonspecific activation or murine lymphocytes. VII. Functional correlates of molecular structure of thiol compounds. *J Immunol* 1981; 126: 20-26.
- 13.- ROSE BS, ISDALE IC. Gout and other arthritis in the Maori an european population in New Zealand. *Epidemiology of chronic rheumatism*. Oxford, Edited by Kellgren Jeffrey and Ball, Blackwell Scientific publication 1963; pp. 156-162.