
EDITORIAL

Inmunopatogenia de la artritis reumatoidea

Durante muchos años se ha buscado intensamente descubrir un agente infeccioso responsable de la artritis reumatoidea. La enfermedad tiene muchas características que sugieren la infección, tales como: fiebre, leucocitosis, lesiones inflamatorias en las articulaciones y en otros sitios, aumento de la sedimentación globular, y particularmente un recuento muy elevado de glóbulos blancos en el líquido sinovial de las articulaciones inflamadas, el cual algunas veces parece purulento. Ningún organismo infeccioso ha sido aislado en un número suficiente de pacientes con artritis reumatoidea para sugerir la validez de una etiología infecciosa, sin embargo está en investigación la posibilidad de que un virus sea el responsable.

Durante los últimos 15 años se ha adquirido un gran conocimiento en relación a los mecanismos involucrados en la inflamación y particularmente en cuanto a los mecanismos inmunológicos en la artritis reumatoidea, de tal modo que hoy en día la patogenia de esta "enfermedad autoinmune" parece razonablemente clara aún cuando el agente o los agentes etiológicos son todavía desconocidos.

El concepto más reciente de autoinmunidad, la considera como una condición en la cual el organismo ha desarrollado anticuerpos contra uno de sus cimientos constitutivos, que puede haber sido alterado por reacción con algún agente nocivo volviéndose irreconocible, "como propio", por los linfocitos. El autoantígeno y el autoanticuerpo se combinan, activan el complemento y se depositan en los tejidos para producir la reacción inflamatoria.

La demostración del "factor reumatoideo" en la sangre de la mayoría de los pacientes con artritis reumatoidea y los numerosos estudios que lo demuestran como autoanticuerpo contra la inmunoglobulina G (IgG) alterada dieron los primeros indicios de que la artritis reumatoidea fuera probablemente una enfermedad autoinmune y sin duda tiene las características de un trastorno inmunológico. En 1964 otros dos descubrimientos recalcaron el carácter inmunológico de la inflamación reumatoidea.

El hallazgo según el cual el nivel del complemento en las articulaciones reumáticas era significativamente más bajo que en el suero, es importante porque demuestra que los componentes del complemento se consumen más rápidamente de lo que pueden entrar en la articulación para reemplazar los que se utilizaron en el proceso inmunológico. Esta fijación del complemento es una evidencia más de que la inflamación reumatoidea tienen un mecanismo inmunológico.

La demostración de la "Célula A.R." y la caracterización de las inclusiones citoplásmicas en dichas células, también ayudaron a confirmar que la inflamación de la articulación reumatoidea es un

proceso inmunológico. Esas células son en su mayoría leucocitos polimorfonucleares que han fagocitado partículas de inmunoglobulina G (IgG) junto con antiglobulina (factor reumatoideo) y complemento, que aparecen como gránulos en su citoplasma. Dichos fagolisosomas son visibles en preparaciones frescas, no teñidas, del líquido sinovial reumatoideo, pero la demostración del contenido inmunológico de esos gránulos requiere tinción inmunofluorescente con antisueros específicos apropiados.

Esta última técnica demuestra la presencia del autoantígeno: inmunoglobulina G (IgG) alterada en los gránulos, con el anticuerpo (factor reumatoideo, globulina gamma -M) y los componentes del complemento, todos formando un complejo en el sitio de la lesión inflamatoria de la enfermedad. Esto demostró por primera vez que el factor reumatoideo participa activamente en el proceso patológico en vez de ser simple subproducto de la enfermedad.

El tercer postulado de Koch se cumplió en experimentos en los cuales unos pocos miligramos de inmunoglobulina G (IgG) aislada de sueros reumatoideos se inyectaron en articulaciones no inflamadas de pacientes voluntarios con artritis reumatoidea. Esto desencadenó inflamación en la articulación en todos los 18 casos y producción del líquido sinovial inflamatorio con abundantes "células A.R.", depleción de los títulos de factor reumatoideo y de complemento. La inyección de IgG no reumatoidea en las articulaciones de voluntarios reumatoideos, no produjo reacción inflamatoria de este tipo en ninguno de 12 casos y tampoco la inyección de IgG reumatoidea produjo inflamación detectable en ninguna de las articulaciones de 6 voluntarios no reumatoideos. Esto demostró que la sospechada IgG reumatoidea irritante, cuando es introducida artificialmente en la articulación susceptible de un paciente con artritis reumatoidea y factor reumatoideo circulante (anticuerpo) produce consistentemente inflamación de la articulación inyectada.

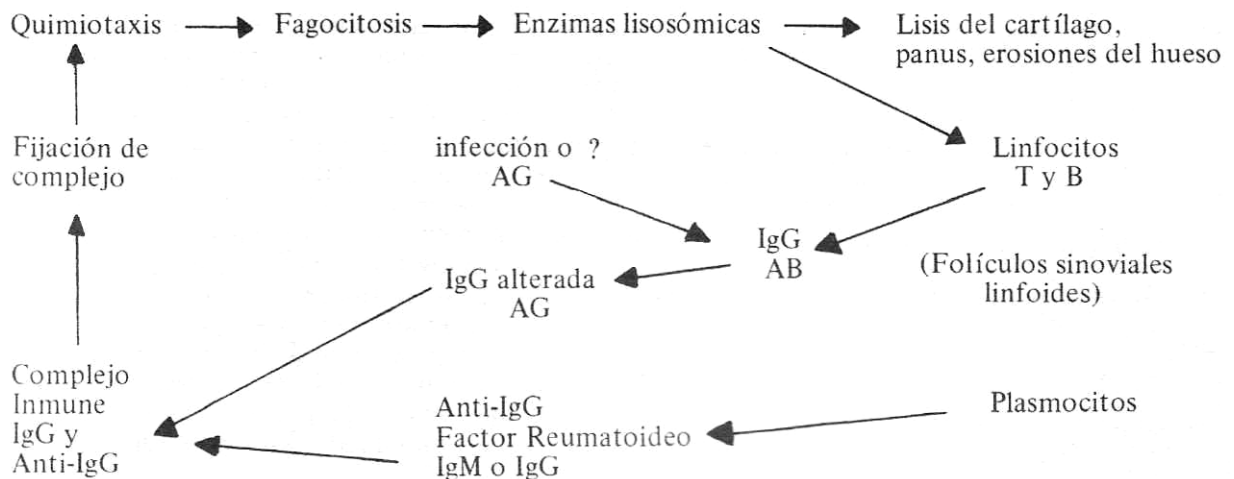


Figura 1: Esquema de la patogenia de la Artritis Reumatoidea.

El diagrama anexo fué hecho para ilustrar las etapas que se cree que ocurren en el proceso inflamatorio de la artritis reumatoidea (Figura 1). Al empezar en el centro se propone que la infección u otro agente nocivo actúe como antígeno original, reaccionando contra la inmonoglobulina G (IgG) el anticuerpo natural producido por los linfocitos tipo "B" (los linfocitos de la médula ósea en contraste con los "T" o linfocitos derivados del Timor responsable de la inmunidad tisular o reacciones de hipersensibilidad). En esta reacción las moléculas del anticuerpo IgG se alteran o se dividen parcialmente. Estas moléculas alteradas pueden actuar como antígenos en un huésped susceptible, estimulando la producción de anticuerpo contra esas moléculas anormales aún cuando originalmente fueran "propias". Tal anticuerpo es producido principalmente por células plasmáticas (plasmocitos) o linfocitos "B" activados y es generalmente una inmunoglobulina M (Macroglobulina). Es más que coincidencia que un gran acúmulo de linfocitos y células plasmáticas se encuentren en el tejido sinovial de cada articulación reumatoidea.

Cuando existe una cantidad suficiente de factor reumatoideo, éste actúa como anticuerpo, y se combina con las moléculas IgG alteradas o divididas para formar un complejo antígeno-anticuerpo. Se ha demostrado que la presencia en la articulación del complejo AG-AC activa la secuencia del complemento produciendo una reacción inflamatoria, que incluye quimiotaxis de las células fagocíticas. Las partículas de complejo inmune combinadas con el complemento son fagocitadas por esas células. Las partículas se vuelven gránulos citoplasmáticos que se observan en las "células A.R." llamados también "Ragocitos" (ragos? uva) o simplemente "células de inclusión citoplásmica".

A medida que se desarrolla la fagocitosis ocurre la degranulación de las células con liberación del contenido de los gránulos lisosómico en el líquido sinovial circundante. Se ha demostrado en el líquido sinovial reumatoideo un aumento marcado de la concentración de enzimas lisosómicas, tales como catepsinas, glucoronidasas y colagenasas. Esta acumulación de enzimas degradantes que causa lisis del cartílago, lleva al desarrollo de erosiones en el hueso adyacente y estimula la formación de tejido de granulación (panus) en las articulaciones afectadas, todo ello causa la destrucción de los tejidos articulares cuando el proceso continúa en forma crónica.

Trabajos de investigación durante los últimos 10 años han demostrado que las enzimas lisosómicas en el líquido sinovial son quimiotácticas para los linfocitos. lo cual explica la existencia de colecciones linfocíticas en el tejido sinovial reumatoideo. Un aumento en la concentración f'g'rcu"gp| ko cu'rkqu»o kecu." r ct vkwrc to gpvg'rcu'r tqvcucu"ecvgr ulpcu+.'r wgf g'cnvgtct"rc" kpo wpqi nqdwkpc'I "pqto cn'gp"gn'rfjs wkf q"ct vkwrc t0Ncu'o qn? ewrcu" f g'KI "ug" f kxkf gp"{"ug"eqpxkgt vgp"gp"cpv"i 2 pkecu"{"gn'ekt ewkq" xlekquq"ug"r wgf g'tgr gvt"cu" f g'o cpgtc"lpf ghkpkf c."gzr nkecpf q"vri' xgl "gn'ect" e vgt"et»pkeq" f g"rc" gphgt o gf cf "cAp"ewcpf q"rc" \$kphgeek»p\$" {c"pq"gz kuc0Gi'o gecpkuo q"cpvgtkqto gpvg'o gpekqpcf q"gu'o w|" uko r nkkecf q0Rwgf gp"gz kvt"qvtqu" hce vqt gu's wg"cnvgt gp"rc" kpo wpqi nqdwkpc'I 'KI "Qtqu"kr qu" f g"eqo r nglqu" kpo wpgu"ue pueden formar y participar en la reacción inflamatoria, tales como

la fibrina, los anticuerpos contra la fibrina, los restos nucleares, anticuerpos antinucleares, etc. Sin embargo, gran parte de esta teoría ha sido confirmada varias veces y provee un plan de trabajo para comprender los mecanismos patogénicos de la artritis reumatoidea. Pero se deben contestar muchas preguntas importantes antes de aceptarla del todo. Estas preguntas son 1) Cómo se puede explicar la artritis reumatoidea seronegativa?. 2) Cual es la causa de la artritis reumatoidea en pacientes con agammaglobulinemia ? 3) Cómo puede explicar esta teoría las acciones de las drogas en el tratamiento de la artritis reumatoidea?

Al contestar la pregunta de la artritis reumatoidea seronegativa, debemos considerar que significa la medición del factor reumatoideo. Si hay un exceso de antígeno y todo el anticuerpo del factor reumatoideo disponible se une con el IgG antigénico no habrá ninguno en circulando en el suero y la prueba Látex para el factor reumatoideo será por consiguiente negativa. Hay también algunos factores reumatoideos de tipo molecular muy pequeño, antiglobulinas IgG e IgA, que no provocan aglutinación de partículas Látex en las pruebas habituales, a menos que esten presentes en gran exceso. Estos factores reumatoideos de tipo molecular pequeño (IgG) predominan en la artritis reumatoidea juvenil y en la enfermedad reumatoidea seronegativa del adulto y se pueden demostrar sólo mediante métodos especiales de inmunodifusión.

La ocurrencia de la artritis reumatoidea en agammaglobulinemia fue una de las mayores objeciones a esta teoría de la patogenia, hasta que varios investigadores, de manera independiente, demostraron que pequeñas cantidades de gammaglobulin estaban presentes en las lesiones articulares aunque poco o nada de ellas se detectara en el suero. Se ha encontrado en las células AR del líquido sinovial factor reumatoideo, Gamma G (IgG) y Gamma M (IgM), y ambos eran también detectables en pequeñas cantidades en las colecciones de linfocitos de la membrana sinovial. Por consiguiente, en tal condición hay aún interacción de antígeno y anticuerpo, pero en pequeñas cantidades - una verdadera " artritis en miniatura "

Si tratamos de racionalizar los efectos de la droga sobre la inflamación artrítica mediante esta teoría, es razonable observar que todo efecto de tal droga que inhiba la actividad de los leucocitos disminuirá el proceso inflamatorio al retardar la fagocitosis con la disminución resultante de la cantidad de enzimas lisosómicas libres en la articulación para provocar más daño tisular o degradar más moléculas de IgG. Se ha demostrado que drogas tales como aspirina, fenilbutazona, indometacina y otras, tienen un efecto estabilizador sobre las membranas lisosómicas, inhibiendo así la fagocitosis y la liberación de las enzimas. También la colchicina tiene efecto sobre los leucocitos polimorfonucleares al inhibir la transferencia microtubular en las células, deteniendo su capacidad de llevar a cabo normalmente la fagocitosis. Igualmente se ha comprobado que la indometacina tiene un efecto inhibitorio sobre las prostaglandinas activas en la inflamación.

Otras drogas, tales como la cloroquina y las sales de oro pueden atacar el ciclo inflamatorio en diferentes puntos. Hay alguna evidencia

de que las sales de oro inhiben la acción de las enzimas lisosómicas. Tanto las sales de oro, como la cloroquina inhibirían el fraccionamiento de las uniones de disulfuro en la molécula proteínica de IgG, debido a sus propios grupos sulfhidril. Sin embargo esos hechos todavía están sujetos a mucha especulación.

La acción de los esteroides, y probablemente también de las drogas citotóxicas o inmunosupresoras, puede racionalizarse de manera más definitiva a partir del diagrama (Figura 1). Tanto los esteroides como los inmunosupresores tienen un efecto linfostático o linfólítico potente. Si se administra bastante de estas drogas, la supresión de los linfocitos puede ser casi completa y se interrumpe de este modo toda respuesta inmune. Sin embargo esas dosis serían peligrosas y no prácticas para un tratamiento largo, debido a sus efectos secundarios. El solo hecho de que los esteroides y / o los inmunosupresores puedan suprimir la inflamación reumatoidea cuando son administrados en dosis suficientes añade credibilidad al carácter inmune de la inflamación.

El efecto benéfico de la remoción de la membrana sinovial (sinovectomía quirúrgica) de las articulaciones afectadas puede fácilmente visualizarse en el diagrama como una supresión de la fuente local de la reacción antígeno-anticuerpo dentro de la articulación.

El carácter del proceso reumatoideo podría sugerir que no es un proceso infeccioso, específico, sino una respuesta alterada del huésped provocada tal vez por cualquier tipo de infección en un individuo susceptible. Factores genéticos que predisponen a ciertas enfermedades han sido sospechados por largo tiempo. Recientes investigaciones han mostrado que los individuos con el antígeno de histocompatibilidad (HLA) B 27 tienen mucha más predisposición a desarrollar la espondilitis anquilosante, y casi todos los pacientes con espondilitis anquilosante y algunas otras formas relacionadas de artritis tienen un HLA B-27 positivo.

Todavía no se ha establecido relación estrecha entre un marcador genético y la artritis reumatoidea, sin embargo parece posible que algún antígeno como éste o una combinación de antígenos existente en algunos individuos podría predisponer a su desarrollo.

Según la figura y la discusión anterior resultaría que ningún tratamiento disponible podría detener el proceso descrito. La disminución de la inflamación es saludable poniendo freno a este círculo vicioso. Aún al eliminar el agente o agentes infecciosos originales una vez que el proceso esté en marcha, podría ser difícil detener la inflamación, si ésta es una enfermedad de autopropagación como se ha descrito.

Nuestro objetivo al buscar un tratamiento efectivo, sería encontrar un agente que pueda interrumpir esta cadena de eventos sin perjudicar la función inmunológica, por ejemplo la resistencia a la infección. Lo que se necesita podría ser un agente capaz de interrumpir la acción destructiva de las enzimas lisosómicas, sin mayor toxicidad. Si esto pudiera usarse conjuntamente con un antibiótico efectivo contra el posible organismo infeccioso, entonces la curación sería posible. Mientras tanto nos contentamos con el hecho de que la selección de agentes que tienen efectos anti-inflamatorios sobre la artritis reumatoidea sigue

ensanchándose periódicamente. Esto aumenta las posibilidades del médico de encontrar uno adecuado a cada paciente evitando al máximo los efectos secundarios.

Joseph Lee Hollander

Joseph Lee Hollander. M. D.
Profesor de Medicina, Universidad de Pensilvania,
Filadelfia, Estados Unidos.
Conferencia dictada en la sesión de la Academia
Nacional de Medicina, durante el VII Congreso
Panamericano de Reumatología, Junio de 1.978.