

Artritis reumatoidea sistémica*

ARMANDO SILICANI D. P.**

RESUMEN.— *Se han estudiado dieciocho pacientes con artritis reumatoidea sistémica desde los puntos de vista clínico, radiológico, patológico e inmunológico.*

Las características de la artritis reumatoide sistémica y de algunos casos de lupus eritematoso sistémico son muy parecidas; diferenciándose en el mayor compromiso articular, asociado a títulos más elevados del factor reumatoideo en la primera, en la mayor frecuencia del compromiso renal; y en el título más elevado de los anticuerpos antinucleares en la segunda.

La artritis reumatoidea sistémica sería un puente entre la artritis reumatoidea clásica y el lupus eritematoso sistémico.

Se encontraron anticuerpos antinucleares positivos en el suero de dieciseis pacientes y en el líquido sinovial de catorce pacientes. Frecuentemente se detectó más de un tipo morfológico de anticuerpo antinuclear en cada muestra.

El tipo periférico y el tipo moteado de anticuerpo antinuclear fueron los que se encontraron con más frecuencia. La dilución sea ya del suero o del líquido sinovial produjo cambios en la morfología del anticuerpo antinuclear en algunas muestras.

En la mayoría de los pacientes con artritis reumatoide sistémica, el título del anticuerpo antinuclear es más elevado en el suero que en el correspondiente líquido sinovial.

La significación de la actividad antinuclear a nivel del líquido sinovial es incierta.

SUMMARY.— *Eighteen patients with systemic rheumatoid arthritis have been studied from the clinically, radiologically, pathologically and immunologically.*

The characteristic of systemic rheumatoid arthritis and systemic lupus erithemathosis are similar in some patients, however those with the first disease do have much more severe and destructive articular changes as well as higher titers of rheumatoid factors, on the other hand those with systemic lupus have compromise of the kidneys with much more frequency and also higher antinuclear antibodies titer in serum.

Systemic rheumatoid arthritis would be a bridge between the classical rheumatoid disease and systemic lupus.

Positive antinuclear antibodies were found in the serum of sixteen patients and just in fourteen ones in synovial fluids. It was frequently found more than one antinuclear antibody pattern.

The pheriferal and the speckle antinuclear type more most frequently found. The dilution of the serum and or synovial fluids led to changes in the antinuclear antibodies patterns in some of the cases.

The majority of the patients with systemic rheumatoid arthritis have higher titers of antinuclear antibodies in serum than in sinovial fluids.

The signficance of the anticuclear activity at the synovial level is still uncertain.

Introducción.— Barnett² estudiando en ciertos pacientes con artritis reumatoidea la actividad antinuclear a nivel del suero y del líquido sinovial, encontró evidencia de dicha actividad tanto en el suero como en el líquido sinovial.

El objeto de este trabajo es señalar las características clínicas, radiológicas, inmunológicas e histopatológicas de la artritis reumatoidea sistémica; insistiendo particularmente en la investigación de la significación de la actividad antinuclear encontrada en el líquido sinovial.

* Presentado en el II Congreso Bolivariano de Reumatología e Inmunología Bogotá — Colombia 4-7 agosto 1973.

** Armando Silicani D. P.

Profesor Principal de Medicina Interna y Jefe Interino del Departamento de Medicina del Hospital General Cayetano Heredia asociado a la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Material y Métodos.— El grupo en estudio está constituido por veinte pacientes reumáticos seleccionados, de los cuales once son mujeres y nueve hombres, cuya edad oscila entre los sesentinueve y catorce años; dieciocho con el diagnóstico de artritis reumatoide, activa, severa, uno con osteoartritis y otro con artritis de origen indeterminado. Estos dos últimos pacientes se usaron como controles, además de cinco estudiantes voluntarios supuestos sanos. Todos fueron evaluados desde el punto de vista clínico, radiológico, serológico, hematológico y citoquímico en el Departamento de Medicina Interna y todos habían recibido tratamientos diversos con respuestas desfavorables (Tabla I).

Una modificación de la técnica inmunofluorescente de Coombs⁷ fue utilizada. Como sustrato del antígeno nuclear se utilizó el hígado de ratón blanco. Los anticuerpos en el suero y en el líquido sinovial libre de células, se almacenaron inmediatamente después de ser obtenidos a una temperatura de menos de veinte grados centígrados.

TABLA No. I

GRUPO SELECCIONADO DE PACIENTES
CON ENFERMEDADES REUMATICAS
Y DERRAME SINOVIAL.

Caso	Edad/sex.	Diagnóstico	Tratamiento	
1	G. C.	56/M	A. R.	Oro
2	J. B.	29/F	A. A.	Aspirina
3	U. K.	45/M	A. R.	Aspirina
4	A. K.	14/F	A. R.	Corticoides
5	F. H.	42/F	A. R.	Citoxina
6	D. C.	46/F	A. R.	Oro
7	K. R.	60/M	O. A.	Aspirina
8	C. G.	53/M	A. R.	Corticoides
9	G. J.	51/M	A. R.	Oro
10	P. L.	53/M	A. R.	Oro
11	H. A.	67/F	A. R. y O. A.	Aspirina
12	H. G.	66/F	A. R.	Aspirina
13	H. T.	45/M	A. R.	Citoxina
14	F. W.	62/M	A. R.	Acido nicotínico
15	S. J.	26/F	A. R.	Acido nicotínico
16	R. C.	54/F	A. R.	Oro
17	K. B.	45/F	A. R.	Corticoides
18	P. S.	60/F	A. R.	Corticoides
19	C. R.	46/F	A. R.	Corticoides
20	F. N.	66/M	A. O. I.	

A. R. = Artritis reumatoide
O. A. = Osteo artritis
A. O. I. = Artritis origen indeterminado.

El hígado fresco se coloca en un tubo de Layden y la parte pertinente se sumerge en isopentano y hielo seco; luego congelado se secciona con el Críostato (Harris International) a 4-5 micras de espesor, las secciones se colectan en láminas de vidrio y se dejan secar treinta minutos; luego se realiza la fijación con acetona fría por diez minutos y se lavan con fosfato de buffer salino (ph 7.2-7.4) a 0-4° centígrados por treinta minutos cambiando el líquido cada diez minutos. Cada lámina se seca alrededor del tejido y se coloca en un continente saturado con vapor de agua, se agregan las gotas necesarias de suero o líquido sinovial para cubrir el tejido; se usan también diluciones seriadas al 1/10 tanto de suero como de líquido sinovial de los pacientes y de los controles; se incuban a temperatura ambiental por treinta minutos y luego se hace el lavado y se seca la lámina siguiendo el procedimiento descrito anteriormente.

Luego se coloca cada lámina dentro de un continente saturado en vapor de agua y se agregan suficientes gotas de antigamaglobulina humana de caballo conjugada al isotiosianato de fluoresceína como para cubrir el tejido. Se permite que ocurra la reacción entre treinta y cuarenticinco minutos a temperatura ambiental y finalmente se lava y seca la lámina, siguiendo las indicaciones descritas previamente y se monta cada una con una cubre objeto, usando una mezcla de nueve partes de glicerina y una de fosfato buffer salino.

La preparación se examina a cuatrocientos cincuenta aumentos inmediatamente con un microscopio *Leitz Ortho - WX*, el que tiene una lámpara de mercurio de 450 Watt Osram, un excitador de filtro BG-12, un filtro especial y un condensador para campo oscuro.

Se hacen extendidos del sedimento del líquido sinovial de cada paciente, al cual previamente se le había agregado hialuronidasa y luego cen-

METODO INMUNOFLORESCENTE INDIRECTO

Hígado + Suero o Líquido Sinovial

Posible Complejo Antígeno Anticuerpo
Antinuclear

+

ANTIGAMA GLOBULINA - ISOTIOSIANATO DE
FLUORESCINA

Reacción

Positiva o Negativa

trifugado a menos de veinte grados centígrados. Se hace el estudio inmunofluorescente directo.

La especificidad de la reacción inmunofluorescente se determina usando los controles recomendados por Thompson⁸. También se utiliza como control el suero y líquido sinovial de cinco individuos jóvenes normales.

Resultados.— El estudio clínico, radiológico, histopatológico e inmunológico reveló lo siguiente: (Ver cuadro No. 2). Dieciocho pacientes presentaron fiebre de 38° a 39° centígrados, resistente a dosis terapéutica de aspirina administrada por un periodo adecuado; dieciocho tenían deformación articular, prominente a nivel de las articulaciones interfalángicas proximales de ambas manos, así como de las metacarpo falángicas, asociado al hallazgo del factor reumatoide positivo a un título mayor de 1/640; doce pacientes tenían signos de neuritis periférica; el fenómeno LE se encontró positivo en once pacientes; nódulos subcutáneos a nivel de diversas articulaciones se palpaban en diez pacientes, en aquellos en quienes se practicó el estudio histopatológico, éste fue característico, angeitis necrotizante se pudo demostrar en las arteriolas de los músculos gemelos en ocho pacientes; pleuropatía se objetivó en cinco, habiéndose encontrado pleuritis en tres y derrame pleural en dos pacientes en cuatro se registraron signos radiológicos de neumonitis y aparentemente de fibrosis intersticial pulmonar; púrpura vascular se observó en dos

pacientes y en un paciente que presentaba síndrome nefrótico se demostró sustancia amiloide a nivel renal.

De los dieciocho pacientes estudiados, se encontraron anticuerpos antinucleares positivos en el suero de dieciséis pacientes con artritis reumatoide. Se detectaron varios tipos de anticuerpos antinucleares (Tabla II), entre ellos, el periférico, moteado, homogéneo, siendo el de tipo periférico el que se identificó con más frecuencia. Es importante también anotar que no sólo uno, sino varios tipos morfológicos de anticuerpos antinucleares se registraron en cada muestra de suero o de líquido sinovial, en la mayoría de los pacientes.

TABLA No. II
ANTICUERPOS ANTINUCLEARES EN SUERO
NO DILUIDO

Caso	Suero
1	NEGATIVO
2	NEGATIVO
3	HO - PE
4	HO - PE
5	HO - PE
6	PERIFERICO
7	NEGATIVO
8	NEGATIVO
9	PE - PE
10	PE - RE
11	HOMOGENEO
12	HOMOGENEO
13	HOMOGENEO
14	PERIFERICO
15	MOTEADO
16	MOTEADO
17	MOTEADO
18	HO - PE
19	HO - PE
20	MOTEADO

NEG. = Negativo MO = Moteado
HO = Homogéneo PE = Periférico

De los diecicocho pacientes con artritis reumatoide (Tablas III y IV) trece tenían actividad del anticuerpo antinuclear a nivel sérico en dilución mayor a 1/20, contrastando con sólo ocho, quienes tenían positividad en similares títulos a nivel del líquido sinovial; diez de estos

CUADRO No. 2

ARTRITIS REUMATOIDEA SISTEMICA
ESTUDIO EN DIECIOCHO CASOS.

Características	Pacientes
Fiebre alta resistente a la aspirina	18
Deformación articular prominente	18
F. R. positivo a títulos por encima de 1/640	18
Neuritis periférica	12
Fenómeno LE positivo	11
Nódulos subcutáneos	10
Angeitis necrotizante demostrada	
Histopatológicamente	8
Pleuropatía	5
Neumonitis y/o fibrosis intersticial pulmonar	4
Púrpura vascular	2
Amiloidosis	1

TABLA No. III

ARTRITIS REUMATOIDE SISTEMICA
TITULO DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES
EN EL SUERO Y EN LIQUIDO SINOVIAL

Título ANN	Suero	Líquido Sinovial
1/160	o o o o o	o o o o o
1/80	o o o	
1/40	o o o o o	o o o
1/20	o o	o
0	o	o o o o o

TABLA No. IV

CORRELACION DEL TITULO DE LOS ANTICUERPOS
ANTINUCLAERES EN EL SUERO Y EN EL LIQUIDO
SINOVIAL DE PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE SISTEMICA

Caso No.	Suero	Líquido Sinovial
3	1/80	1/40
4	1/20	1/160
5	1/160	1/160
6	1/40	1/20
8	1/40	1/40
9	0	0
10	1/20	N
11	1/40	0
12	1/80	N
13	1/160	0
14	1/40	0
15	1/40	0
16	1/160	1/160
17	1/40	1/40
18	1/160	1/160
19	1/160	1/160

N = Negativo
O = Positivo sin diluir

pacientes tenían títulos más altos en el suero que en sus respectivos líquidos sinoviales, mientras que sólo un paciente tuvo título más alto en el líquido sinovial (Tabla V). El título más alto de 1/160, fue encontrado tanto en el suero como en el líquido sinovial de tres pacientes mujeres. La dilución del suero o del líquido sinovial in-

TABLA No. V

TITULO DE LOS ANTICUERPOS ANTINUCLEARES
EN EL SUERO Y EL LIQUIDO SINOVIAL DE
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE
SISTEMICA.

	Pacientes
Total estudiado	18
Con AAN positivos	16
Título de AAN en suero > Líquido sinovial	10
Título de AAN en suero < Líquido sinovial	1
Título de ANN en suero = Líquido sinovial	5

dujo a cambios en el tipo morfológico del anticuerpo antinuclear en cuatro pacientes (Tabla VI). En el extendido del sedimento, de sólo diez pacientes se reconoció la presencia de anticuerpos antinucleares.

No se encontró correlación significativa entre las características citoquímicas del líquido sinovial y el título de anticuerpos antinucleares a nivel del mismo. Finalmente los estudios controlados hechos con material sérico y del líquido sinovial de individuos normales fueron negativos.

TABLA No. 6

ARTRITIS REUMATOIDE SISTEMICA
CAMBIO EN LA MORFOLOGIA O TIPO DEL
ANTICUERPO ANTINUCLEAR EN EL SUERO O
LIQUIDO SINOVIAL DILUIDO

	Pacientes
Total	18
Suero	4
Líquido sinovial	4

Discusión.— Schimid y Ziff⁶ examinaron las alteraciones clínicas y patológicas de diecisiete pacientes con artritis reumatoidea y arteritis comprobada histológicamente en algunos casos. De los diecisiete pacientes, once tenían lesiones de angeitis necrotizante; en ellos se encontraron con mas frecuencia, epiescleritis, neuritis periférica y factor LE a nivel sérico. Sin embargo la enfermedad en estudio fue considerada artritis reumatoide por el hallazgo frecuente de nódulos subcutáneos, deformaciones articulares avanzadas y el factor reumatoideo fuertemente positivo en la mayoría de los pacientes.

Comparando los hallazgos de nuestra serie con la de Schmid y Ziff⁶ se vé claramente que existen evidentes coincidencias de índole clínico, histopatológico e inmunológico que le dan incuestionablemente importancia a la propuesta, de que existen formas sistémicas de artritis reumatoidea.

El hallazgo en pacientes de nuestra serie de anticuerpos antinucleares tanto en el suero como en el líquido sinovial, con títulos que llegaron hasta 1/160 constituyen un signo de capital importancia para considerar a este grupo de pacientes con artritis reumatoide como pertenecientes a una enfermedad más sistémica que la artritis reumatoide clásica.

El cuadro clínico, histopatológico e inmunológico de la artritis reumatoide sistémica y el del lupus eritematoso sistémico⁴ difieren en el grado y forma del compromiso articular; compromiso renal mas frecuente y usualmente mas severo y en la mayor actividad antinuclear encontrada a nivel sérico en el lupus eritematoso sistémico⁵. Esta realidad nos permite considerar que la artritis reumatoide sistémica sería un síndrome puente entre la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico.

Lo anteriormente expuesto tiende a reforzar la hipótesis unicista, de que existiría una sola enfermedad del tejido conectivo, la cual recibe diferentes denominaciones de acuerdo a la predominancia de los órganos o sistemas comprometidos, en el curso de determinado momento evolutivo.

En concordancia con los hallazgos de Richie⁵, encontramos la coexistencia de diferentes tipos morfológicos de los anticuerpos antinucleares a nivel sérico en la mayoría de los pacientes con severa enfermedad reumatoide. En cuatro de estos el cambio de tipo morfológico que se produjo en relación a la dilución del material se explicaría por la coexistencia de varios factores antinucleares cada uno de diferente potencia.

Barnett², estudiando en diez pacientes, con artritis reumatoide, la correlación del anticuerpo antinuclear en el suero y el líquido sinovial, encontró actividad antinuclear en las inmunoglobulinas del tipo G y M tanto en el suero como en el líquido sinovial; encontró también el nivel del complemento hemolítico marcadamente reducido en el líquido sinovial de estos pacientes. Estos hallazgos lo indujeron a sugerir que los factores antinucleares podrían participar activamente, en uno o varios sistemas antígeno-anticuerpo a nivel de la membrana sinovial.

El hecho de haber encontrado en la mayoría de nuestros pacientes títulos más altos de los anticuerpos antinucleares en el suero que en el correspondiente líquido sinovial, sugiere que la actividad antinuclear a nivel sinovial podría ser un fenómeno secundario, el que ocurriría por el pasaje de las correspondientes inmunoglobulinas circulantes a través de los vasos circulatorios, cuya permeabilidad estaría alterada por el proceso inflamatorio sinovial previo. Desafortunadamente no se ha encontrado una clara correlación entre el título de los anticuerpos antinucleares y las características citoquímicas del líquido sinovial lo cual se considera que podría haber sido de importancia en la interpretación de la significación de la actividad antinuclear encontrada a dicho nivel. Por otro lado la menor concentración de los anticuerpos antinucleares a nivel sinovial podría interpretarse como consecuencia de la formación de complejos antígeno-anticuerpo antinuclear a dicho nivel. Por lo tanto la actividad antinuclear encontrada en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide sistémica no intervendría necesariamente en la patogénesis de la inflamación de la membrana sinovial.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— AUSTAD William, R.: The detection of antinuclear factor activity in rheumatic diseases: The University of Michigan Medical Center Journal. 33:259, 1967.
- 2.— BARNETT Eugene, V; BUNESTOCK, J.; and BLOCK, J. K.: Antinuclear factors in Synovial fluid: Posible participant in the rheumatoid inclusion body. Arthritis and Rheumatism 9:855, 1966.
- 3.— BOCANEGRA Manuel; JORGE BARCO PÉREZ y HUGO GUTIÉRRES.: Artritis Reumatoidea: Estudio epidemiológico y manifestaciones sistémicas. Boletín de la Sociedad Chilena de Reumatología. 6:1, 1968.
- 4.—
- 4.— PATRUCCO Raúl y SILICANI Armando: Estudio clínico Inmunológico en el Lupus Eritematoso Sistémico. Memoria del primer Congreso Bolivariano de Reumatología y del Primer Congreso Peruano de Reumatología 1:165, 1971.
- 5.— RITCHIE Robert, F.: The clinical significance of titered antinuclear antibody. Arth. and Rheum. 7:726, 1964.
- 6.— SCHMID Frank, R; COOPER Normans; ZIFF Morris and CURRIER McEwen. Arteritis in Rheumatoid Arthritis. Am. J. Med. 30:56, 1961.
- 7.— SILICANI Armando, J.: Estudio Correlativo de la actividad antinuclear a nivel sérico y del líquido sinovial en la Artritis Reumatoidea. Revista Médica de la Caja Nacional del Seguro Social del Perú. 18:283, 1969.
- 8.— THOMPSON George, R.: Serum antinuclear factors associated with Systemic Lupus Eritematosus. University of Michigan Medical Bulletin 28:378, 1962.