

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

ARTRITIS REACTIVAS: CONCEPTOS GENERALES

Dr. FRANCISCO J. GUTIERREZ VALENZUELA *

NOMENCLATURA Y CLASIFICACION

El término artritis reactiva fue propuesto por Toivanen en 1969 y se usa para referirse a la inflamación sinovial aséptica que se produce como resultado de una infección que ocurre fuera de las articulaciones, habitualmente en el tracto digestivo o genitourinario.

Si bien el cuadro clínico de artritis reactiva parece haber sido conocido desde hace siglos, históricamente se atribuye a Hans Reiter, a comienzos del presente, la descripción clásica del cuadro que aún recuerda su nombre. Este autor reconoció como una entidad clínica la constelación de artritis, conjuntivitis y uretritis en un joven alemán luego que éste sufriera un episodio de diarrea aguda. Posteriormente, autores franceses hicieron hincapié sobre las manifestaciones cutáneas de la afección, proponiendo la designación de síndrome de Fieissinger-Leroy. Cabe consignar que varias de las series clínicas que describieron el síndrome de Reiter surgieron de brotes epidémicos que fueron verdaderos experimentos naturales de artritis reactivas, en los que quedó de manifiesto el factor infeccioso ambiental. En consecuencia, el síndrome de Reiter ha sido hasta ahora el paradigma de la enfermedad. En series clínicas más recientes, sin embargo, resulta evidente que la mayor parte de los pacientes no llega a desarrollar un cuadro clínico tan florido y que la enfermedad surge no sólo en el contexto de brotes epidémicos. Para subsanar estas deficiencias de nomenclatura, en 1979 se propuso criterios diagnósticos para el llamado síndrome de Reiter incompleto. Paralelamente, debido al importante impacto de las infecciones de transmisión sexual como desencadenantes de artritis, autores ingleses han acuñado el término «artritis reactiva sexualmente adquirida», para referirse a la misma entidad clínica.

Desde la propuesta de Toivanen, sin embargo, el término artritis reactiva ha ido reemplazando a las antiguas denominaciones. Actualmente se considera que la tríada clásica de Reiter, (uretritis no gonocócica, artritis y conjuntivitis purulenta), y el compromiso cutáneo descrito posteriormente, corresponde a la plena expresión clínica de las artritis reactivas, que por su notoriedad es de más fácil reconocimiento.

Recientemente, el uso de técnicas de biología molecular ha permitido aclarar o identificar el papel de agentes infecciosos que son capaces de inducir artritis en pacientes portadores de

enfermedad oligoarticular seronegativa no diferenciada, vale decir, que no presentan los rasgos característicos de síndrome de Reiter. En muchos de estos casos ni el contexto epidémico ni el evento infeccioso inicial han sido tan evidentes. Así, en la literatura actual es común encontrar la expresión «artritis inducida por ...» seguido por el nombre de un agente específico. Ya que no parece haber ninguna diferencia de carácter fisiopatológico entre una u otra entidad clínica, en las siguientes páginas se supone que síndrome de Reiter y artritis reactivas son términos esencialmente intercambiables, pero el más acertado de todos es el de artritis reactiva, por ser el de significado más general.

Las artritis reactivas corresponden a artropatías seronegativas y se clasifican junto a una serie de otras afecciones con las que comparten rasgos clínicos, radiológicos y genéticos, conformando el grupo de las espondiloartropatías o pelviespondiloartropatías, vale decir, afecciones caracterizadas por compromiso inflamatorio del eje espinal. El nexo entre estas entidades se manifiesta, además, por el hecho de que un mismo individuo puede desarrollar a lo largo de la vida una u otra entidad incluida en el grupo, así como en la comprobación de otros casos en parientes de primer grado. En la Tabla 1 se indican las principales entidades agrupadas como pelviespondiloartropatías.

Tabla 1. Principales espondiloartropatías

- Espondiloartritis anquilosante
- Síndrome de Reiter o artritis reactivas
- Espondiloartropatía asociada a:
 - artropatía psoriática
 - enfermedad de Crohn
 - colitis ulcerosa idiopática
 - enfermedad de Whipple
- Espondiloartropatía indiferenciada

Cabe reconocer, sin embargo, que este enfoque deja fuera casos de perfil clínico menos nítido. Es de prever, entonces, que el esquema de clasificación sufra cambios en un futuro cercano, ya que cada vez es más evidente la participación de diversas infecciones, incluyendo -por ejemplo- la causada por *Streptococo hemolítico grupo A*, en episodios de artritis de novo o en recurrencias de artritis en pacientes portadores de afecciones ya establecidas.

* Profesor Auxiliar. Departamento de Inmunología Clínica y Reumatología
Unidad Docente Hospital Dr. Sótero del Río.

Las artritis reactivas resultan de la interacción de factores ambientales y del huésped. El primero es el factor inductor y el segundo el condicionante de la enfermedad consiguiente. Es de interés subrayar que sólo una pequeña proporción de casos infectados, posiblemente entre el 1% y el 4%, desarrolla el cuadro articular. El principal factor determinante de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, una vez adquirida la infección gatillante, es el antígeno de histocompatibilidad HLA B27, cuya contribución se aborda en una sección aparte de este número del Boletín.

La presencia de este factor genético confiere riesgo, que se ha estimado 20 a 40 veces mayor, para desarrollar artritis reactiva. Sin embargo, sólo un 10 a 20% de los individuos B27 positivos desarrollan artritis reactiva, pese a sufrir la infección precipitante. Existe fuerte evidencia de que la presentación clínica y el curso evolutivo dependen del HLA B27.

ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

Se dispone de pocos estudios sobre la frecuencia, incidencia y prevalencia de las artritis reactivas. Sin considerar la natural variabilidad en sus manifestaciones clínicas, en parte ello se debe a que las series clínicas informan o comunican de pacientes referidos a centros de derivación o que han requerido hospitalización y no del total de atendidos en la comunidad, o que han surgido debido a brotes epidémicos de gastroenteritis, haciendo referencia a un determinado agente infeccioso sin considerar los demás. En el rastreo de la infección precipitante, existe la dificultad adicional de que ésta puede estar resuelta o ser difícil de diagnosticar cuando el paciente presenta artritis. Por otro lado, es concebible también que las recurrencias no dependan directamente de nuevas infecciones, sino de la reacción inmunitaria individual del huésped.

Ya que existe una marcada predisposición genética para el desarrollo de la enfermedad y que sólo determinadas infecciones tienen el potencial artritógeno, es razonable plantear que la incidencia de la enfermedad debe estar sujeta a la frecuencia de estos factores. En un estudio clásico de incidencia de síndrome de Reiter en Rochester, Minnesota, USA, se estimó una tasa de 3,5 por cien mil hombres menores de 50 años. Autores finlandeses y noruegos encontraron que tomando en cuenta la infección por *C. trachomatis*, *Yersinia enterocolitica* y *Campylobacter pilori*, la incidencia mínima anual era de 9,6 por 100 mil habitantes entre 18 y 60 años de edad para la ciudad de Oslo, con una distribución de 2/1 entre hombres y mujeres, respectivamente. Adicionalmente, dos hechos son de interés en ese estudio:

- a) tuvieron infección asintomática más de un tercio de los casos asociados a *C. trachomatis* y más del 25 % de los casos asociados a agentes enterales y
- b) en un grupo aparte de pacientes, sospechoso pero no confirmado de artritis reactiva, predominó el sexo femenino (62%), grupo en el cual es más difícil confirmar la infección por *C. trachomatis*.

Se desprende de lo anterior las dificultades y la relatividad de la estimación epidemiológica. Por otro lado, hay comunicaciones de altas tasas de infección por *C. trachomatis*, especialmente en las urbes de países industrializados, lo que podría determinar que ésta fuera la causa más frecuente de artritis reactivas no epidémica. En Israel, sin embargo, se identifica más frecuentemente *Ureaplasma urealiticum* y sólo muy rara vez *C. trachomatis*.

En el medio nacional no se dispone de información epidemiológica. En una pequeña serie de 33 casos estudiada por nuestro grupo en 1991 y 1992, pudimos identificar infección por *Yersinia enterocolitica* como la más frecuente en nuestro medio (40%) y de *C. trachomatis* en poco más del 30%. La presencia de *U. urealiticum* se identificó en 25%, pero en general asociada a infección por *C. trachomatis*, y sólo ocasionalmente en forma aislada.

En los últimos años ha habido preocupación por la posible asociación de artritis reactiva con la infección por virus de inmunodeficiencia humana adquirida (VIH). El síndrome de Reiter y oligoartritis no diferenciada fueron observados en un 12 y 10%, respectivamente, en una serie de 101 pacientes en un centro de referencia en Tampa, Florida. Observaciones posteriores con mayor número de casos no han logrado establecer tal asociación.

PATOGENIA

Los hechos esenciales en artritis reactiva son la infección fuera de la articulación y la inflamación articular con líquido sinovial genuinamente estéril.

En su forma clásica, la primera es clínicamente evidente y se encuentra en resolución al momento del inicio del cuadro articular. En la práctica, es frecuente que la infección sea subclínica y puede persistir cuando el paciente desarrolla artritis.

Se han descrito una miríada de mecanismos potencialmente responsables del desarrollo de artritis reactivas, los más importantes de los cuales se mencionan en la Tabla 2.

Tabla 2. Mecanismos patogénicos propuestos en artritis reactivas

- Diseminación de antígenos bacterianos desde el foco primario de infección
- Acción de anticuerpos citotóxicos en tejidos blancos
- Diseminación de células citotóxicas que cumplen su papel en órganos blancos
- Acción de citoquinas que se generan fuera o dentro de la articulación
- Depósito de complejos inmunes circulantes o formación de los mismos en la sinovial
- Mecanismos autoinmunitarios de perpetuación del daño.

Actualmente existe consenso en que la inflamación sinovial obedece fundamentalmente a la reactividad inmune celular,

principalmente por activación de linfocitos de ayuda CD4+, luego del procesamiento de la carga antigénica y presentación que realizan los macrófagos. El patrón de síntesis de citoquinas en la articulación inflamada (IL-2, IFNg) sugiere una respuesta TH1. No obstante ciertas observaciones, no parece indispensable la participación de la inmunidad humoral, la que, sin embargo, permite el reconocimiento serológico de la infección precipitante en la mayoría de los casos. La importancia de la inmunidad celular queda de manifiesto por la posibilidad de transferir experimentalmente la enfermedad mediante células T reactivas.

Por otro lado, los linfocitos recuperados de la sinovial proliferan cuando se les expone a antígenos de los agentes infecciosos desencadenantes, lo que no se verifica si los mononucleares circulantes del mismo paciente se someten a la prueba, dejando de manifiesto un fenómeno local. Este hecho posiblemente está relacionado con la presencia de antígenos del agente infeccioso en la membrana sinovial, como se ha logrado establecer por procedimientos de alta sensibilidad y especificidad. Este hallazgo, aunque susceptible de comprobación sólo en cierto periodo del desarrollo de la enfermedad, ha sido de mucha importancia en los años recientes, ya que confiere amplia solidez al nexo que existe entre infección precedente y respuesta inflamatoria sinovial aséptica subsiguiente. Hasta ahora, sin embargo, no se sabe cómo los antígenos microbianos llegan a la sinovial.

En los últimos años se ha propuesto que ciertas características especiales del germen y del huésped pueden favorecer la interrelación que culmina en la respuesta inflamatoria sinovial. Por un lado, se ha hecho patente que varios de los patógenos involucrados (Tabla 3), habitualmente de desarrollo intracelular, pueden persistir largo tiempo, determinando infecciones latentes. Ello permite entender reactivaciones artríticas en condiciones en que no hay un nuevo episodio infeccioso, así como la persistencia de una respuesta inmune humoral que no madura (persistiendo altos niveles de IgA) aun meses después del cuadro infeccioso inicial. Se ha planteado que la similitud que existe entre el HLA B27 y determinadas secuencias de péptidos microbianos, manifestada por anticuerpos con reactividad cruzada, como se han demostrado en portadores de síndrome de Reiter, inhibiría al huésped de montar una respuesta resolutive.

Un aspecto de importancia patogénica potencial queda de manifiesto por estudios funcionales, endoscópicos e histológicos del intestino. En ellos se demuestra que los portadores de artritis reactivas, tanto de origen intestinal como genitourinario, presentan frecuentemente lesiones inflamatorias. Tales lesiones podrían facilitar la entrada de una enorme carga antigénica desde el lumen intestinal, que normalmente no genera respuesta inmune sistémica (fenómeno de tolerancia).

Cabe la posibilidad que la producción de las llamadas *heat shock proteins* por parte de las bacterias involucradas, que son potentes inmunógenos y estructuras altamente preservadas en la evolución de las especies, podrían generar respuestas inmunes cruzadas dirigidas contra epítopes del propio huésped, favore-

ciendo el daño crónico aun si la infección se logra erradicar. Por otro lado, cabe considerar que algunos péptidos de las bacterias involucradas podrían funcionar como superantígenos, provocando una estimulación generalizada de la inmunidad celular.

Tabla 3. Agentes infecciosos involucrados en artritis reactivas

Infección enteral:

*Shigella flexneri** 2a y 1b
Salmonella enteritidis, typhimurium
*Yersinia enterocolitica** 03, 09
Yersinia pseudotuberculosis
Campylobacter jejuni

Infección genitourinaria:

*Chlamydia trachomatis**
Ureaplasma urealyticum
Neisseria gonorrhoeae

Infección respiratoria:

Estreptococo B hemolítico grupo A
Chlamydia pneumoniae (TWAR)
Haemophilus influenzae
Neisseria meningitidis

Infección cutánea:

Borrelia burgdorferi

Agentes virales:

Hepatitis B
 Parvovirus B-19 y RA-1
 Virus de inmunodeficiencia adquirida
 Rubéola natural y post-inmunización
 Citomegalovirus, adenovirus

Agentes parasitarios:

Taenia saginata
Entamoeba histolytica
Giardia lamblia

* Agentes más frecuentemente detectados.

REFERENCIAS SELECCIONADAS

- Careless DJ, Inman RD: Etiopathogenesis of reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Current Op Rheumatol* 1995; 7: 290-298.
- Hughes RA, Keat AC: Reiter's syndrome and reactive arthritis: A current view. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24:190-210.
- Koopman WJ: Host factors in the pathogenesis of arthritis triggered by infectious organisms. *Rheum Dis Clin NA* 1993; 19: 279-292.
- Kingsley G, Sieper J: Current perspectives in reactive arthritis. *Immunol Today* 1993; 14:387-391