

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>

HACIA EL ESCLARECIMIENTO DEL ROL INFECCIOSO EN LAS ARTRITIS REACTIVAS

Dr. FRANCISCO GUTIERREZ VALENZUELA*

En los últimos 25 años se han producido importantes avances en distintos frentes de investigación en artritis reactivas y enfermedades afines, siendo posiblemente el más destacado el reconocimiento de la predisposición genética vinculada al antígeno HLA B27. Pese a que hasta ahora se han logrado reconocer 9 subtipos de esta molécula clase I, no existe todavía un concepto claro del modo cómo participa para determinar la predisposición a enfermar (1-2)

A la luz de diversos estudios, sin embargo, el concepto de artritis reactiva (que se sigue definiendo como una entidad clínica) ha experimentado cambios en el aspecto fisiopatológico. De acuerdo a la visión prevalente hasta mediados de los setenta (3), la relación entre infección y artritis incluía al menos las siguientes diversidades:

- a) artritis infecciosa, condición en la cual el agente infeccioso invade, crece y se desarrolla en la articulación y desde la cual, por ende, se puede recuperar mediante cultivos;
- b) artritis postinfecciosa, condición en la cual no es el patógeno mismo, sino sus restos degradados o procesados, ya sea formando o no parte de complejos inmunes circulantes, los que se depositan en la sinovial para provocar la inflamación;
- c) artritis reactiva, considerada como aquella sinovitis en la cual ni el germen ni de sus productos degradados están presentes en la sinovial.

No obstante que el concepto de artritis reactiva implica que el líquido sinovial sea bacteriológicamente estéril, la evidencia actual obliga a modificar sustancialmente la visión antes resumida. En efecto, una serie de investigaciones en los últimos 10 años demuestran que al menos en ciertas etapas del proceso inflamatorio, es posible detectar antígenos microbianos en el líquido y/o membrana sinovial de pacientes portadores de esta enfermedad. La especificidad de las técnicas de investigación usadas, principalmente realizadas con inmunofluorescencia directa o inmunohistoquímica basadas en anticuerpos monoclonales, deja pocas dudas al respecto. En efecto, las observaciones de distintos grupos de investigadores (4-8) permitieron detectar antígenos de *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia enterocolitica* y *Salmonella* en el líquido sinovial, hecho que pareció al menos en algunos de los estudios circunscribirse sólo a las fases iniciales del proceso inflamatorio. Dado el carácter aséptico del líquido sinovial en estos casos y ya que es factible inducir sinovitis

mediante inmunización (BCG, *Salmonella*) o por la inoculación experimental de gérmenes inviables dentro del espacio articular, tales hallazgos favorecieron la noción de la diseminación de antígenos bacterianos transportados desde sitios distantes. De todas maneras, el reconocimiento de tales antígenos marcó un hito muy significativo en el conocimiento de las artritis reactivas, ya que hasta entonces el nexo entre artritis estéril como complicación de infecciones gastrointestinales o genitourinarias precedentes se sustentaba sólo en evidencias epidemiológicas o clínicas. Estos hechos, sin embargo, plantearon la interrogante acerca de la eventual presencia del germen completo en la cavidad articular y, de ser ello así, de su condición biológica. La consideración por lo demás es pertinente, ya que ciertas características propias del germen podrían explicar la dificultad de recuperarlo por cultivos del líquido sinovial.

Concomitantemente con lo anterior, el uso de microscopía electrónica en el tejido sinovial ha permitido identificar estructuras que podrían corresponder a *Yersinia* o a cuerpos elementales de *C. trachomatis* (7). Los pasos subsiguientes han sido muy productivos en dilucidar mejor la patogenia de la artritis asociada a *C. trachomatis*, pero no tanto respecto a otros patógenos involucrados. Persiguiendo demostrar la hipótesis de que esta bacteria Gram negativa de desarrollo intracelular obligado pudiera acceder como tal a la membrana sinovial, el grupo de Rahman et al llevó a cabo estudios de hibridación *in situ* que permitieron detectar la presencia de RNA ribosomal 16S en algunos pacientes portadores de síndrome de Reiter (9), hallazgo que fue confirmado al menos por otro grupo de trabajo (10). Se dio así un nuevo paso en la comprensión de la patogenia de esta clase particular de artritis reactiva, dejando aún más espacio para la posibilidad de que el germen efectivamente invada la articulación y permanezca bajo la forma de infección persistente.

La aplicación de la reacción de polimerasa en cadena (PCR) en el estudio del material sinovial de las artritis reactivas condicionadas por gérmenes gastrointestinales ha arrojado hasta ahora resultados negativos (11-12). Por otro lado, la tardanza que ha tenido el desarrollo de una técnica de PCR suficientemente sensible para detectar cantidades ínfimas de DNA de *C. trachomatis* influyó posiblemente el estado de confusión que se mantuvo hasta sólo un año atrás. De hecho, perfeccionando sucesivamente la sensibilidad de los diferentes

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

ensayos de PCR dirigidos a amplificar distintos segmentos de DNA de *C. trachomatis*, se ha logrado mejorar la eficiencia de la detección en más de 1.000 a 10.000 veces, si el proceso se complementa con hibridación con sondas marcadas con material radioactivo (13-16). La primera publicación sobre uso de PCR en este aspecto, en 1990, dio cuenta de la ausencia de DNA de *C. trachomatis* en el material sinovial (17) pero en una segunda comunicación del mismo grupo de investigadores, dos años más tarde, se reconoció por primera vez la detección de DNA cromosomal de *C. trachomatis* en el líquido sinovial (18). La alta sensibilidad de esta técnica, con la cual una pequeña contaminación puede explicar resultados falsos positivos, hacía necesarias pruebas de confirmación. Sin embargo, en 1992, un grupo independiente de investigadores intentando amplificar DNA de un plasmidio invariable de *C. trachomatis*, comunicó resultados negativos, postulando que bajo la forma de infección persistente, esta bacteria podría perder tal estructura (9).

Nuestro grupo de trabajo estudió 41 muestras de líquido sinovial de pacientes con distintas enfermedades, incluyendo 14 casos con artritis sospechosa de ser reactiva. Llevamos a cabo diferentes protocolos tanto para detectar DNA de *Yersinia enterocolitica* como de tres segmentos de DNA, dos cromosomales y uno del plasmidio, de *C. trachomatis*. El estudio se complementó con la ejecución de los mismos protocolos en el tejido sinovial obtenido por biopsia por punción. Todas las muestras del líquido y membrana sinovial resultaron negativas en el intento por amplificar DNA de *Yersinia*, hecho que confirma lo que ha sido hasta ahora la regla en todas las publicaciones sobre la materia. Usando un protocolo destinado a amplificar un segmento de 201 pares de bases de DNA de plasmidio de *C. trachomatis*, que ha resultado el más sensible de todos los ensayos, en marzo de 1995, pudimos identificar un caso que resultó positivo en la electroforesis en gel de agarosa y confirmado por la hibridación con una sonda biotinilada conjugada con fosfatasa alcalina. Nuestra observación se ha visto avalada posteriormente por lo reportado por Bas et al (20), quien en julio de 1995, dio cuenta de los hallazgos positivos para amplificar DNA de *C. trachomatis* mediante distintos protocolos de PCR. En su estudio, el ensayo de mejor rendimiento fue justamente el destinado al segmento de DNA plasmidial de 201 pares de bases. Y de hecho, éste siempre resultó positivo si alguno de los otros ensayos destinados a amplificar segmentos de DNA cromosomal resultaban positivos en la misma muestra. Estudios posteriores han cuantificado el mínimo de material requerido para un resultado positivo al estudiar las diferentes muestra clínicas (21).

El conjunto de la evidencia actual sugiere que podría haber diferencias en la patogenia de las artritis reactivas de acuerdo al agente incitante. Respecto a *C. trachomatis*, la visión actual sugiere fuertemente la idea de que el germen invade la sinovial y posiblemente permanezca allí por periodos extensos, hecho que permitiría entender fenómenos de reactivación inflamatoria aun en ausencia de eventos precipitantes. Hasta ahora, sin embargo, la negatividad de los cultivos impide concluir que esta bacteria permanezca en condiciones viables, aunque en esta

negatividad pudieran pesar factores adversos que se han logrado en parte identificar.

REFERENCIAS

1. Kingsley G, Sieper J: Current perspectives in reactive arthritis. *Immunol Today* 14; 387-391, 1993.
2. Careless DJ, Inman RD: Etiopathogenesis of reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Current Op Rheumatol* 7; 290-298, 1995.
3. Dumonde D: Introduction to part II. Principal evidence associating rheumatic disease with microbial infection. In Dumonde DC (Dc.) *Infections and Immunology in the Rheumatic Diseases*. Oxford Blackwell, 1976 PP 95-6.
4. Ishikawa H, Ohno O, Yamasaki K, Ikuta S, Hirohata K: Arthritis presumably caused by Chlamydia trachomatis in Reiter syndrome. *J Bone Joint Surg (Am)* 68; 777-779, 1986.
5. Keat A, Thomas B, Dixey J, Osborn M, Soonex C, Taylor-Robinson D: Chlamydia trachomatis and reactive arthritis - The missing link. *Lancet* 1 ;72-74, 1987.
6. Granfors K, Jalkanen S, von Essen R, et al. Yersinia antigens in synovial fluid cells from patients with reactive arthritis. *N Engl J Med* 320: 216-221, 1989.
7. Schumacher HR, Magge S, Cherian PV, Sleckman J, Rothfuss S, Clayburne G, Sieck M: Light and electron microscopic studies on the synovial membrane in Reiter's syndrome: immunocytochemical identification of Chlamydial antigens in patients with early disease. *Arthritis Rheum* 31; 937-46, 1988.
8. Hammer M, Zeidler H, Klimsa S, Heesemann J: Yersinia enterocolitica in the synovial membrane of patients with Yersinia-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 33; 12:1795-1800, 1990.
9. Rahman MU, Cheema MA, Schumacher HR, Hudson AP: Molecular evidence for the presence of Chlamydia in the synovium of patients with Reiter's syndrome. *Arthritis and Rheum* 35; 521-529, 1992.
10. Hammer M, Nettelbreker E, Hopf S et al: Chlamydial rRNA in the joints of patients with Chlamydia-induced arthritis and undifferentiated arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 10; 63-66, 1992.
11. Nikkari S, Merilhati-Palo R, Saario R, Söderström K-O, Granfors K, Skurnik M, Toivanen P: Yersinia-triggered reactive arthritis: use of polymerase chain reaction and immunocytochemical staining in the detection of bacterial components from synovial specimens. *Arthritis Rheum* 35; 682-687, 1992.
12. Viitanen AM, Arstila TP, Lahesmaa R, Granfors K, Skurnik M, Toivanen P: Application of the polymerase chain reaction and immunofluorescence techniques to the detection of bacteria in Yersinia-triggered reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 34; 89-96, 1991
13. Claas HC, Melchers WJ, de Bruijn IH, et al: Detection of Chlamydia trachomatis in clinical specimens by the polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9; 864-868, 1990.
14. Ossewaarde JM, Rieffe M, Rozemberg-Arska M,

- Ossenkoppele PM, Nawrocki RP, van Loon AM: Development and clinical evaluation of a polymerase chain reaction test for detection of *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 30; 2122-2128, 1992.
15. Lan J, Ossewaarde JM, Walboomers JMM, Meijer CJLM, Van den Brule AJC: Improved PCR sensitivity for direct genotyping of *Chlamydia trachomatis* serovars by using a nested PCR. *J Clin Microbiol* 32; 528-530, 1992.
 16. Roosendaal R, Walboomers JMM, Veltman OR, et al: Comparison of different primer sets for detection of *Chlamydia trachomatis* by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol*; 38; 426-433, 1993.
 17. Wordworth BP, Hughes RA, Allan Y, Keat AC, Bell JI: Chlamydial DNA is absent from the joints of patients with sexually acquired reactive arthritis. *Br J Rheumatol* 29; 208-210, 1990.
 18. Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Thomas BJ, Keat ACS: Detection of *Chlamydia trachomatis* DNA in joints of reactive arthritis patients by polymerase chain reaction. *Lancet* 340; 81-82, 1992.
 19. Poole ES, Highton J, Wilkins RJ, Lamont IL: A search for *Chlamydia trachomatis* in synovial fluids from patients with reactive arthritis using the polymerase chain reaction and antigens detection methods. *Br J Rheumatol* 31; 31-34, 1992.
 20. Bas S, Griffais R, Kvien TK, et al: Amplification of plasmid and chromosome chlamydia DNA in synovial fluid of patients with reactive and undifferentiated seronegative oligoarthritis. *Arthritis and Rheum* 38; 1005-1013, 1995.
 21. Kuipers JG, Scharmann K, Wollenhaupt J, Nettelbreker E, Hopf S, Zeidler H: Sensitivities of PCR, Microtrak, *Chlamydia* EIA, IDEIA, and PACE 2 for purified *Chlamydia trachomatis* elementary bodies in urine, peripheral blood, peripheral blood leukocytes and synovial fluid. *J Clin Microbiol* 33 (12); 3186-3190, 1995.