



Nuevos conceptos en artritis reactiva y uso de terapia antibiótica

H. Ralph Schumacher, Jr. Conferencia presentada dentro del marco del VII Congreso de Especialidades Clínicas y Ciencias Básicas de Aexmun. Hotel Tequendama, Julio 4 de 1996. Santa Fe de Bogotá, D. C.

Revisada y editada por Philippe Chalem, MD, Residente de la Unidad de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Hospital San Juan de Dios.

La artritis reactiva ha sido definida como una poliartritis inflamatoria estéril que afecta a las personas que tienen el HLA-B27. Sin embargo, son ciertas infecciones entéricas y genitourinarias las que desencadenan la artritis reactiva. Mi trabajo y el de algunos otros grupos sugieren que estas infecciones pueden llegar a la articulación, de manera que puede tratarse, no de un proceso estéril, sino de una infección difícil de cultivar y de tratar; esto es válido para la artritis reactiva y posiblemente también para la artritis reumatoidea.

Nuestro interés en este campo se inició hace varios años, cuando hicimos biopsias sinoviales de pacientes con síndrome de Reiter y artritis reactiva y encontramos una inflamación muy intensa que se parecía más a una infección que a un proceso inmunológico. Luego hicimos microscopía electrónica e inmunoelectromicroscopía electrónica, y pudimos demostrar que en las articulaciones de los pacientes con la llamada artritis reactiva, se encontraban macrófagos que contenían partículas parecidas a los cuerpos elementales de la *Chlamydia trachomatis*. Estos cuerpos también se teñían con un anticuerpo contra *Chlamydia*, de manera que postulamos que no se trataba de una simple reacción inmunológica, sino que era realmente una infección con cuerpos elementales presentes en la sinovial, aun cuando la mayoría de la gente no había podido cultivarlos.

Esto nos recuerda el ciclo de vida de la *Chlamydia trachomatis*. Los cuerpos elementales, que son las partículas infecciosas, tienen que infectar una célula: el cuerpo elemental no puede permanecer durante mucho tiempo por fuera de una célula, dentro de la cual se convierte en cuerpo reticulado y éste a su vez se divide. Los cuerpos reticulados pueden matar a las células y se liberan, transformándose luego en cuerpos elementales una vez más y produciendo un ciclo sin fin. La forma reproductiva es el cuerpo reticulado y la forma infecciosa es el cuerpo elemental. Cuando identificamos estas partículas intracelulares decidimos tratar de demostrar que correspondían a la *Chlamydia* utilizando algunas técnicas moleculares. La doctora Hudson, mi colaboradora, desarrolló un método de hibridización para buscar el ARN ribosomal de la *Chlamydia*. Verificamos esta sonda, vimos que no hubiera ninguna reacción cruzada con otros agentes infecciosos, determinamos la secuencia de ARN de toda la prueba de tamizaje y comparamos con otros agentes infecciosos en el banco de genes. Buscamos homología entre éste y cualquier otro microorganismo: el único que mostraba alguna homología con la secuencia genética era la *Chlamydia psittaci* (homología aproximada de 95%). Nuestra prueba molecular no nos permite, por lo tanto, distinguir la *Chlamydia trachomatis* de la *Chlamydia psittaci*. Ningún otro organismo tenía más de 80% de

homología, de manera que no existía ninguna confusión en el diagnóstico por medio de la hibridización molecular. Hace tres o cuatro años buscábamos en pacientes con artritis precoz el ARN ribosomal, el cual se encontraba más comúnmente en la membrana sinovial de los individuos con Reiter y en otros pacientes con artritis reactiva. También encontramos evidencias de *Chlamydia* en algunas artritis como las sépticas y en uno de cada tres pacientes con artritis reumatoidea; un paciente tenía hipogamaglobulinemia y otro sarcoidosis. Hemos examinado cinco o seis pacientes más con sarcoidosis y no encontramos ninguna prueba de *Chlamydia*.

Nosotros sostenemos que la presencia del ARN ribosomal sugiere enfáticamente que las clamidias son viables. El ADN persiste en la articulación o en el cuerpo durante muchos años, pero el ARN se destruye muy rápidamente con las ARNasas. La doctora Hudson y yo hemos desarrollado una técnica para buscar los transcritos primarios, las primeras copias de ARN. Esto dura únicamente uno o dos minutos en el cuerpo. Si pudiéramos encontrar las copias primarias, sería una prueba aun más convincente de que los organismos son viables, incluso aunque no se puedan cultivar. Ya hemos demostrado en copias primarias en algunos, pero no en todos los casos, que son positivos para ADN de *Chlamydia* utilizando la técnica de reacción en

cadena de la polimerasa (RCP). Por lo tanto, algunas clamidias en las articulaciones pueden ser activas, mientras que otras pueden dejar únicamente los lipopolisacáridos u otros detritos y causar una reacción inmune. Puede haber entonces dos mecanismos: la infección real y la respuesta inmune al detrito residual. Debido a que la detección del ARN es muy difícil y demorada, hemos cambiado ahora a una técnica de PCR para detectar un mensaje de ADN para el ARN ribosomal, y vemos que estamos encontrando *Chlamydia* en unas cantidades cada vez más grandes de pacientes con artritis reactiva o con Reiter, en algunos con artritis aguda de tipo séptico y también en cinco pacientes con artritis reumatoidea, dos con psoriasis, uno con púrpura de Henoch-Schönlein y en otros doce pacientes que no tienen un diagnóstico definido, pero que también tienen prueba de *Chlamydia* positiva en las articulaciones. Hay muchos peligros cuando se trata de hacer el diagnóstico molecular de los agentes infecciosos y esto simplemente nos recuerda algunas de las cosas que debemos tener en mente cuando tratamos de preparar especímenes para identificar la *Chlamydia trachomatis* u otros agentes infecciosos. Siempre utilizamos la RCP como técnica inicial, pero también utilizamos otras técnicas confirmatorias, incluyendo la microscopía electrónica.

Debido a que sería mucho más fácil examinar el líquido que la membrana sinovial, hemos comparado la identificación del ADN de *Chlamydia* en el fluido sinovial y en los tejidos sinoviales: más o menos la mitad de los pacientes tienen resultados positivos en el líquido, al compararlos con los que tienen resultados positivos en el tejido; si el resultado es negativo en el líquido, debe obtenerse una muestra de tejido sinovial.

También estamos utilizando la microscopía electrónica para demostrar

la presencia de la proteína mayor de la membrana exterior de la clamidia. Esta técnica se utiliza para confirmar la presencia de *Chlamydia*, pero también se utiliza porque tenemos ciertas indicaciones de que los cuerpos elementales de nuestros pacientes no expresan tanta proteína mayor de la membrana externa, como sí lo hacen los organismos en los tejidos cultivados. Hay, por lo tanto, una regulación "de merma" de la proteína mayor de la membrana externa, que puede ser importante en la biología de este organismo. En la Universidad de Wisconsin se realizaron estudios de *Chlamydia* en cultivos de tejidos, utilizando la microscopía electrónica. Se observó que el gamma interferón disminuía el tamaño de los cuerpos de inclusión de *Chlamydia*. También se mostró que el gamma interferón disminuyó la expresión de la proteína mayor de la membrana externa. En la articulación hay mucha producción de gamma interferón, el cual probablemente induce cambios en la clamidia, de manera que expresa menos proteína mayor de la membrana exterior, convirtiéndose en una forma inerte muy difícil de reconocer y eliminar por parte del sistema inmune. Existen otros agentes infecciosos que bien podrían ser importantes. Simplemente voy a recordar algunos aspectos. En cuanto a *Salmonella* y *Shigella*, hay indicios de que el liposacárido o los antígenos están presentes en la articulación, pero nadie tiene pruebas de la presencia de ADN o ARN. Lo mismo se aplica para la *Yersinia*. Las personas infectadas con *Chlamydia* son más difíciles de tratar porque el organismo permanece vivo. En cambio, la artritis que se presenta después de la infección por *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia* puede ser más transitoria, más autolimitada, porque el microorganismo es eliminado y la artritis solamente continúa mientras haya una respuesta inmune.

He tratado el concepto de la artritis reactiva y no he mencionado el HLA-

B27. El doctor Agudelo indicó que esto es muy importante en la patogénesis de la artritis reactiva. En un trabajo efectuado en ratas transgénicas se encontró que aquellas con el HLA-B27 desarrollaron un tipo de artritis similar a la reactiva o al síndrome de Reiter. El mismo grupo estudió las ratas transgénicas libres de gérmenes y encontró que no presentaban artritis. Es cada vez más claro que se necesitan tanto el gen como el agente infeccioso.

El postulado estándar es que el HLA-B27 puede actuar mediante un mimetismo molecular. Pero hay otros estudios interesantísimos hechos en Canadá que sugieren que el HLA-B27 puede tener otros efectos. El doctor Inman, en Toronto, demostró que si se hace la transfección de una célula con HLA-B27, cambia la manera en que la célula fagocita y mata un antígeno infeccioso. Puede ser que el HLA-B27 no esté actuando sobre el receptor de células T en el mimetismo molecular, pero puede estar influyendo en la forma como la célula maneja un agente infeccioso. Las cosas son todavía más complicadas. En el último mes hemos visto los últimos 71 pacientes, no solamente buscando *Chlamydia trachomatis* sino *Chlamydia pneumoniae*. Hemos identificado ya los primeros cinco pacientes que tienen *Chlamydia pneumoniae* presente en sus articulaciones. No se necesita, por lo tanto, una infección genitourinaria, se puede tener una infección de las vías respiratorias superiores que puede ser la fuente de la *Chlamydia*. ¿Cuáles son las implicaciones para el tratamiento? Hay un estudio realizado en Finlandia. Se trataron pacientes con infecciones por *Chlamydia* utilizando un placebo o una tetraciclina. Pudo demostrarse que los pacientes con tetraciclina mejoraron más rápidamente. Infortunadamente no tuvieron un alivio de 100%. Hemos tratado de decidir qué hacer con respecto al tratamiento de la gente que tiene *Chlamydia* persistente. Sugerimos

que el tratamiento puede tener más éxito al comienzo de la infección, cuando hay muchas partículas infecciosas y el organismo está creciendo activamente. Cuando la infección ha persistido y el organismo expresa menor cantidad de proteína de la membrana exterior, puede ser mucho más difícil de matar. La proteína mayor de la membrana exterior puede ser muy importante para estimular la inmunidad y también puede actuar como un factor de permeabilidad para permitir a los microorganismos entrar a la célula. Los linfocitos de tipo Th1 presentes en la sinovial de estos pacientes, son los que producen el gamma interferón y que regulan, la proteína mayor, disminuyéndola. Estamos pensando hacer un estudio con eritromicina en vez de tetraciclina, porque muchos de los pacientes a quienes hemos examinado con RCP han estado expuestos a las tetraciclinas y tienen todavía *Chlamydia*. Concluimos que si la tetraciclina se administra precozmente durante la enfermedad, podría ser efectiva para erradicar la

Chlamydia. Pero si la infección se hace crónica, puede ser necesario pensar en la eritromicina.

Tenemos cinco pacientes con artritis reumatoidea en fase inicial y con indicios de la presencia de *Chlamydia* en la sinovial. No estamos seguros si la *Chlamydia* es la causa de la artritis reumatoidea o es un invasor secundario. Pero como estos son casos muy precoces, la *Chlamydia* puede ser importante en la patogénesis de ciertos ejemplos de artritis reumatoidea. En este estudio que se hizo con el Dr. José Pando del Perú y Diego Saiibi de Colombia, se observó una artritis reumatoidea más severa en los pacientes que tienen *Chlamydia* en la sinovial.

La idea de que la *Chlamydia* podría estar involucrada con la artritis reumatoidea no es totalmente nueva. En un estudio que hicimos con Dennis Faro hace varios años, él encontró a un paciente cuyos linfocitos repetidamente respondían a antígenos de *Chlamydia*, con una

captación creciente de timidina tritiada. Este es un paciente que tenía una poliartrosis crónica y factor reumatoideo, pero que también tenía dactilitis, lo que aumentaba la posibilidad de una artritis reactiva. Este paciente fue positivo con nuestra microscopía electrónica inmunológica. El doctor Faro ha informado acerca de seis pacientes reumatoideos más, cuyos linfocitos en el líquido sinovial responden principalmente a *Chlamydia trachomatis*.

Existen cada vez más evidencias de que hay un organismo viable replicante o detritos que persisten en la sinovial. ¿Podríamos estar haciendo más mal que bien si tratamos a estos pacientes con glucocorticoides o metrotexate como inmunosupresores? El problema que plantean estos pacientes podría ser la dificultad para que sus macrófagos eliminen estos microorganismos. Sugiero que los esfuerzos por erradicarlos con antibióticos podría ser apropiado antes de la administración de glucocorticoides o metrotexate.