

Artritis por Cristales:

Algunos Avances en la Patogenia y Tratamiento

Sergio Iacobelli G.

Depto. de Inmunología Clínica y Reumatología,
Hospital Clínico, Universidad Católica de Chile

Summary

We review some of the recent advances in crystal related arthritis.

Gout seems to be increasing in prevalence, affecting more women, according to some studies from Taiwan. A new hypouricemiant agent has been described. Febuxostat seems to be more potent than allopurinol in reducing the levels of serum urate. The description of anion channels that regulate the flux of urate is an important finding that will help us in devising new treatments for this disease.

The reports of high frequency findings of calcium crystals in the synovial fluid of patients with osteoarthritis, has come as a surprise, explaining perhaps, one of the mechanisms of inflammation in this disease.

Finally, the description of the ank gene has opened very interesting avenues in the study of the normal calcification process and calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. There have been several reports that associate abnormalities in this gene, with familial chondrocalcinosis, that favor the uninhibited export of pyrophosphate out of the chondrocytes. This abnormality however, is not seen in other families with this disease. It is clear that more research is needed along these lines, but this beginning is highly encouraging.

A pesar de lo antiguo de su reconocimiento, el avance sobre la patogenia y tratamiento de estas enfermedades ha sido lento. La formación de cristales es un proceso complejo, con interacciones físicas, químicas y biológicas que dificultan su comprensión. Por otro lado, no hay buenos modelos experimentales donde estudiar y modificar el curso de la enfermedad. Existen modelos de condrocalcinosis en monos Rhesus viejos y en perros, pero demoran en manifestarse, a veces muchos años, lo que dificulta manipular su desarrollo para desentrañar la patogenia. En todo caso, en los últimos cinco años ha habido algunos adelantos muy estimulantes de nuestro conocimiento en estas enfermedades, algunos de los cuales son el objeto de esta revisión.

GOTA

Desde el punto de vista de la epidemiología, la gota ha aumentado en su incidencia, lo que se ha atribuido a cambios en las dietas, obesidad, resistencia a la insulina, consumo de alcohol y mayor sobrevivencia, con mayor exposición a drogas que elevan el ácido úrico, por ejemplo, los diuréticos, las dosis bajas de aspirina o la ciclosporina. Estudios realizados en población china de Taiwán han señalado que la edad de comienzo ha disminuido en 2,7 años y que la prevalencia en mujeres ha aumentado.

A través de la asociación con el síndrome de resistencia a la insulina, la hiperuricemia y la gota se asocian con las enfermedades cardiovasculares y con una disminución en la expectativa de vida. Es importante, entonces, que los reumatólogos estemos conscientes de estas relaciones para unir fuerzas con médicos de otras especialidades y apoyar cambios de estilo de vida.

Esto es apoyado por un estudio de prevalencia de gota en individuos sanos aparecido recientemente (Tabla 1).

TABLA 1.
Hiperuricemia

- Estudio prospectivo en 47.150 hombres seguidos por 12 años, asintomáticos al inicio.
- 730 casos nuevos de gota (criterios ACR).
- El riesgo fue 2,5 veces mayor en los que consumían 50 g o más de alcohol al día.
- El riesgo es independiente del IMC, de la edad y del uso de diuréticos.
- Esto se aplica para la cerveza y para el "spirit".
- El vino no hace diferencias.

Lancet, abril 2004

La incidencia de gota en individuos hiperuricémicos ha sido estudiada en pocas oportunidades. Las cifras habitualmente citadas se presentan en la Tabla 2.

TABLA 2.
Hiperuricemia asintomática

Riesgo de gota en 2.046 hombres sanos hiperuricémicos seguidos por 15 años (incidencia anual)

Uricemia entre 7 y 8,9 mg/dl	0,5%
Uricemia = o > de 9 mg/dl	4,9%

Factores predictivos: Alcohol, diuréticos, IMC y aumento progresivo de uricemia

Uno de los hechos clínicos más notables de esta enfermedad es la remisión espontánea del ataque agudo, cuyo mecanismo es aún poco comprendido. Algunos datos recientes lentamente van desenredando este problema. Así, la descripción de macrófagos con capacidad proinflamatoria distinta según su estado de diferenciación, después de estar en contacto con cristales de urato, ha planteado que éste sea un mecanismo en ese sentido. Así, la producción de TNF α fue propia de macrófagos inmaduros, pero desaparecía a medida que maduraban. Esto podría explicar por qué se pueden ver cristales en el interior de las células en articulaciones asintomáticas de individuos con gota. También la IL-10 es capaz de disminuir poderosamente la inflamación inducida por gota. El proceso inflamatorio favorece el aumento de permeabilidad de la microcirculación en el sitio del suceso, lo que favorece la llegada de macromoléculas. La presencia de ApoE, que cubre los cristales, puede ser otro mecanismo por el cual las células inflamatorias no pueden ver los cristales y la inflamación vaya desapareciendo.

El urato es totalmente filtrado en el glomérulo y luego reabsorbido y vuelto a secretar en distintos niveles del túbulo proximal renal. La descripción reciente de canales de iones orgánicos en los túbulos, es un gran avance cuyo exacto conocimiento nos podría explicar el mecanismo por el cual la mayoría de los gotosos son hipoexcretores de urato y también permitir el uso de drogas en forma más racional (Figura 1). De este modo se puede explicar el mecanismo por el cual el Losartan disminuye los niveles de uricemia, al menos en forma temporal, al inhibir uno de los canales que reabsorben urato.

TRATAMIENTO

Desde hace más de treinta años los oncólogos usan Uricasa para tratar enfermos que tienen una gran destrucción celular producida por medicamentos citolíticos que ellos usan para tratar algunas formas de cáncer. Muy ocasionalmente se ha descrito el uso de Uricasa para tratar enfermos con gota tofácea grave, con resultados muy interesantes. El costo y la aparición de anticuerpos han limitado su uso.

Recientemente ha aparecido un nuevo compuesto hipouricemiante, el Febuxostat (Figura 2)

Este compuesto no es derivado purínico e inhibe la xantina oxidasa. Los estudios preliminares lo muestran como muy efectivo y seguro. Su desarrollo fue motivado por la población de gotosos que es alérgica al Alopurinol y ha demostrado ser tanto o más efectivo que éste.

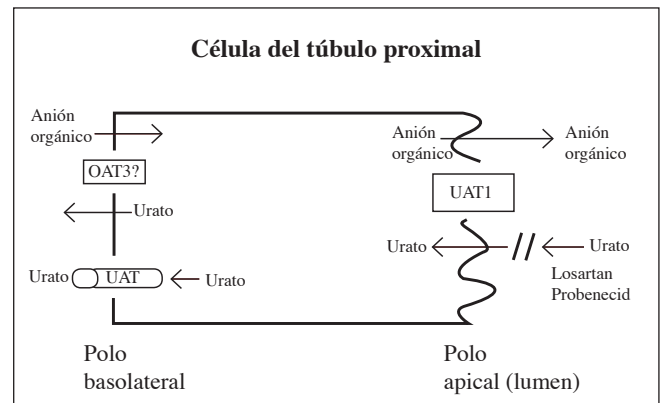


Figura 1.

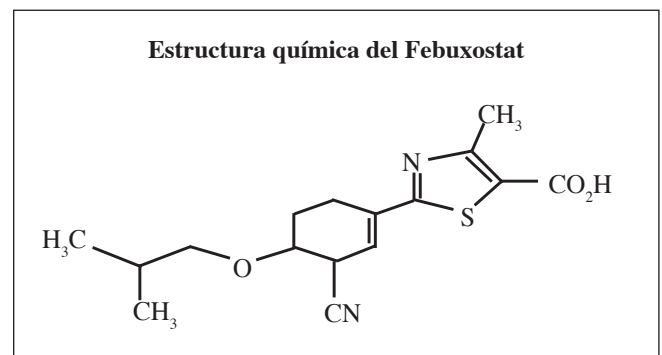


Figura 2.

CONDROCALCINOSIS

Epidemiología

Uno de los datos más interesantes publicados recientemente es la descripción de la alta prevalencia de cristales de calcio en el líquido sinovial de articulaciones con artrosis (Tabla 3). Este hecho ha puesto en primer lugar el papel que éstos pueden tener en la generación de artrosis, o bien, si son sólo epifenómenos de destrucción articular. En todo caso, en la artritis reumatoide, enfermedad con importante daño articular, es una rareza encontrar estos cristales.

TABLA 3.

Prevalencia de cristales de pirofosfato de calcio (PPi) o de fosfato básico de calcio (FBC) en enfermos con artrosis.

Cristales de PPi o de FBC y artrosis

- Se estudiaron 330 líquidos articulares de enfermos con Ao. Se encontraron cristales en 52% (47% HA, 21% PPi y 16% ambos).

Curr Op Rheumatol, mayo 2004

La presencia de cristales de FBC en las articulaciones o en otros tejidos, como arterias, tendones, glándula mamaria, ha dejado de ser un fenómeno pasivo, al describirse las variadas acciones que estos cristales tienen, como mitógenos y como inductores de metalo proteinasas. De ahí probablemente la preocupación de los oncólogos cuando se describen microcalcificaciones mamarias.

Patogenia

El pirofosfato inorgánico es derivado de una gran cantidad de reacciones metabólicas intracelulares, pero no difunde al exterior. De ahí entonces la investigación que se centró en el estudio de ectoenzimas (de membrana celular), capaces de generar PPi a partir de ATP extracelular. La descripción hace algunos años de una fosfohidrolasa con esta actividad planteó la hipótesis de la “ectoenzima” como factor importante en la causa de la condrocalcinosi, a través de la reacción general: $NTP \rightarrow NMP + PPi$. La reciente descripción de un modelo de ratón que tiene extensas calcificaciones y que carece de la proteína transportadora de PPi del intra al extracelular, que se denomina ANK, ha planteado una nueva hipótesis, la del “transportador”. Esto se enmarca en forma más general en la

calcificación de los tejidos. El PPi extracelular impide la calcificación por FBC y regula su depósito. Por otro lado, el aumento del PPi extracelular puede favorecer la precipitación de cristales de pirofosfato.

La proteína ANK en humanos es casi idéntica a la del ratón, excepto por 9 aminoácidos. La enfermedad Displasia Craneometafisiaria aparentemente resulta de un defecto en la calcificación normal del esqueleto por déficit de la ANK (Figura 3).

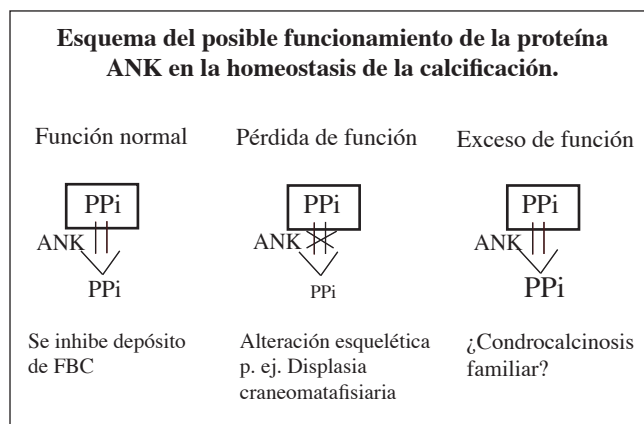


Figura 3.

Desde la descripción del defecto genético ANK en el ratón, se ha hecho una considerable cantidad de estudios en humanos. Hay defectos en el gen de ANK en por lo menos tres familias con condrocalcinosi familiar. Se ha planteado, entonces, que el defecto genético lleva a una sobreexpresión de la proteína que parece funcionar como canal aniónico; aumentando el PPi extracelular, se inhibe la calcificación con hidroxapatita, pero se favorece la precipitación de PPi.

Sin duda en los próximos años veremos nuevos estudios que busquen explicar cómo funciona el metabolismo del PPi en esta enfermedad.

BIBLIOGRAFIA SELECCIONADA

- Ho AM, Johnson MD, Kingsley DM. Role of the mouse ANK gene in control of tissue calcification and arthritis. *Science* 2000; 289:265-270.
- Costello JC y Ryan LM. Modulation of chondrocyte production of extracellular inorganic pyrophosphate. *Curr Op Rheumatol* 2004; 16:268-272.
- O’Shea FD y McCarthy GM. Basic calcium phosphate deposition in the joint: a potential therapeutic target in osteoarthritis. *Curr Op Rheumatol* 2004; 16:273-278.
- Pascual E y Pedraz T. Gout. *Curr Op Rheumatol* 2004; 16:282-286.
- Williams CJ. Familial calcium pyrophosphate dehydrate deposition disease and the ANK gene. *Curr Op Rheumatol* 2003; 15:326-331.
- Ryan LM y Rosenthal AK. Metabolism of extracellular pyrophosphate. *Curr Op Rheumatol* 2003; 15:311-314.
- McLean L. Pathogenesis of Gout in Rheumatology. Hochberg et al. (Ed.). 3rd. Edition, Mosby 2003; 1903-1918.