

Crónica de una Historia Vivida

Gonzalo Astorga P.,¹ Aurelio Carvallo V.²

¹Profesor Asociado de Medicina, Universidad de Chile

²Profesor Asociado de Medicina, Unidad de Reumatología, Servicio de Medicina, Campus Occidente, Universidad de Chile

Resumen

La Artritis Reumatoidea (AR) ha constituido durante mucho tiempo uno de los temas centrales de la Reumatología, tanto por los misterios de su etiopatogenia como por el significado que tiene para quien la padece, que ve amenazadas su calidad de vida y su capacidad de participación en la sociedad.

Los estudios en relación a su etiopatogenia han pasado por diferentes etapas. El desarrollo de la inmunología a partir de la década de los 70 permitió abrir nuevas perspectivas en relación a los mecanismos patogénicos que contribuían a la expresión clínica de la enfermedad. Una de las contribuciones iniciales para la mejor comprensión de la patogénesis de la AR fue el hallazgo de leucocitos que contenían inclusiones (célula AR) en el líquido sinovial de pacientes con AR y que estas células podían activar sus lisosomas y producir destrucción articular. El analizar el pasado permite comprender mejor el presente y lo que se esbozaba ayer es una realidad hoy, y actualmente la AR se considera una enfermedad autoinmune con expresión no sólo articular, sino sistémica. Desde la presencia de la célula AR, se ha saltado a una gran familia celular, que participa a través de complejos mecanismos inmunológicos en la patogénesis de una enfermedad, que ha encontrado un diagnóstico cada vez más precoz y un tratamiento cada vez más eficaz, permitiendo, a su vez, una mejor calidad de vida a quienes la presentan.

Palabras clave: Célula AR, autoinmunidad, inmunopatogénesis.

Chronicle of an experienced story

Summary

Rheumatoid Arthritis (RA) has been for a long time a main subject of research in Rheumatology, not only for its largely unknown pathogenic mechanisms, but also for the great deal of disability that can produce in the patients that endure this disease and their capacity for participation on society.

In relation to its pathogenesis, studies have gone through different stages. The development of immunology since the 1970s allowed the opening of new perspectives

in relation to the pathogenic mechanism that have contributed to the clinical expression of the disease. One of the earliest contributions to the understanding of the pathogenesis of RA was the finding of leucocytes containing inclusions (the RA cell) in the synovial fluid of patients with RA and that this cells could activate their lysosomal and produce joint destruction.

Studying the past allows to better understanding the present and it outlined yesterday is a reality to day and currently the RA is considered an autoimmune disease with expression not just articulate, but systemic disease. Since the presence of the RA cell, it has jumped to a big cell family, that participates through complex immunological mechanism involved in the pathogenesis of a disease, which has found an increasingly early diagnosis and more effective treatment allowing turn a better quality of life to those who present.

Key words: RA cell, autoimmunity, immunopathogenesis.

INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoidea (AR) ha constituido durante mucho tiempo uno de los temas centrales de la Reumatología, tanto por los misterios de su etiopatogenia como por el significado que tiene para quien la padece, que ve amenazadas su calidad de vida y su capacidad de participación en la sociedad.

Los estudios en relación a su etiopatogenia han pasado por etapas que han llenado capítulos de libros y comunicaciones, buscando una verdad que, como ciencia biológica, ha sido difícil de definir, considerando la diferencia genética que todo ser humano tiene y, por consiguiente, la diferencia de reacción al entorno que lo caracteriza. El desarrollo de la inmunología a partir de la década de los 70 permitió abrir nuevas perspectivas en relación a este “por qué y en quiénes”, lo que ha contribuido a un diagnóstico cada vez más precoz y a su vez a un tratamiento más racional y eficaz de sus manifestaciones.

Se dice que sólo deja de vivir quien ha vivido,⁽¹⁾ y quien ha vivido en la ciencia contribuye a construir pedacitos que conducen al conocimiento, que en la Medicina tiene como elemento básico el preservar, curar y rehabilitar

al ser humano, enfrentado a una vida frágil y a la fragilidad de la vida.⁽²⁾ En el camino del conocimiento etiopatogénico de la AR el Dr. Gonzalo Astorga tuvo el privilegio de estar en esos primeros pasos que han contribuido a abrir un horizonte cada vez más amplio en el conocimiento de la etiopatogenia de esta enfermedad. Su historia vivida en un centro de primera importancia en la Reumatología mundial, liderado por el Dr. Joseph L. Hollander, constituyó una posibilidad de participar en intentos precoces de explicar “el por qué” de una enfermedad, pregunta que se extiende aun hasta nuestros días, pero con respuestas cada vez más cercanas a la verdad, en medio de la incertidumbre que siempre acompaña a la Medicina.

Una historia vivida. Dr. Gonzalo Astorga

A mediados de 1962, mientras realizaba una estadía de especialización en el Servicio de Reumatología del Profesor Joseph L. Hollander, en Philadelphia, al examinar un día el líquido sinovial al fresco de un paciente con AR, nos llamó la atención, junto con el Dr. Castro-Murillo (compañero de beca de especialización), la presencia de inclusiones citoplasmáticas en la mayoría de los leucocitos. Con este antecedente, y orientados a la búsqueda de estas inclusiones, continuamos encontrándolas en la mayoría de los pacientes con AR, tanto seropositivos como seronegativos.

Estas partículas citoplasmáticas eran observables en el examen directo del líquido sinovial (entre lámina y laminita), usando iluminación normal y con aumento mayor ($\times 1250$). Las partículas aparecían como gránulos oscuros, densos, de 0,1 a 1,5 μ de diámetro. Cada leucocito podía contener entre 1 a 20 de estas partículas, las que también eran observables muy claramente con contraste de fase (Figuras 1 y 2).

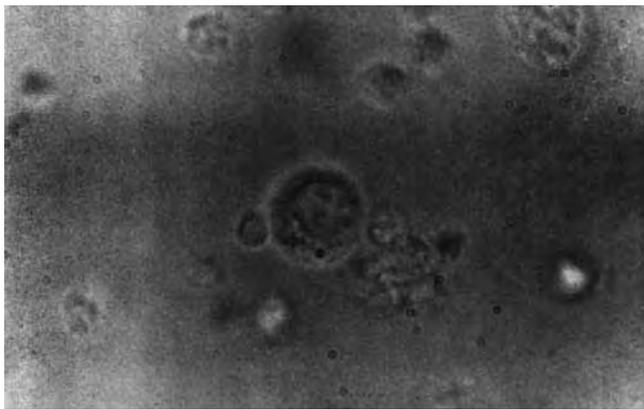


Figura 1. Leucocitos de líquido sinovial de un paciente con artritis reumatoidea. Microscopía de luz sin tinción. 2500 X.

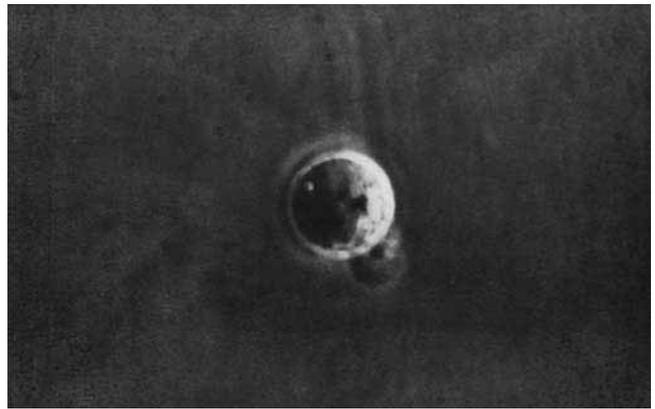


Figura 2. Aspecto de una inclusión en un leucocito de líquido sinovial de un paciente con artritis reumatoidea, con microscopía de fases contrastadas.

Continuando con este estudio, observamos también que la proporción de estas células que contienen inclusiones se correlacionaba con la intensidad y duración del proceso inflamatorio local. Si bien la mayoría de las células que contenían inclusiones eran polimorfonucleares, también se encontraban en fagocitos mononucleares.

De este modo, junto al profesor Hollander, postulamos que los corpúsculos observados podrían corresponder a agregados de complejos antígeno (gammaglobulina IgG 7S)-anticuerpo (gammaglobulina IgM 19 S o factor reumatoideo). La fagocitosis de estas partículas por los neutrófilos podría conducir a la degeneración de los leucocitos y a la liberación de enzimas lisosomales, causando daño a los tejidos articulares.⁽³⁾

Con objeto de tratar de identificar las características de estos gránulos, el profesor E. Rawson y colaboradores, del Departamento de Patología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Pennsylvania, observaron que estas inclusiones reaccionaban con inmunoglobulina (fracción II) marcada con fluoresceína.^(4, 5)

Dado que el complejo formado por el factor reumatoideo (IgM 19S) con gammaglobulina alterada es reversible, pensamos que al romper las células, previamente lavadas, por medio de golpes de ultrasonido se podría liberar suficiente cantidad del factor reumatoideo contenido en las inclusiones como para dar positivo un test de látex.

Basados en esta hipótesis estudiamos el líquido sinovial de 17 pacientes con AR, todos los cuales presentaban leucocitos con inclusiones en su líquido sinovial. Las células se lavaron con solución fisiológica hasta que el test de látex fue negativo en todos los sobrenadantes. A continuación la suspensión de células de cada paciente así lavadas se sometió a vibración ultrasónica. En cada caso se liberó factor reumatoideo, que se detectó con el test de látex en concentraciones de 1/40 a 1/160.

Con estos antecedentes elaboramos una teoría patogénica, que el Prof. Hollander presentó en Conferencia Plenaria en el III Congreso Panamericano de Reumatología, celebrado en Santiago de Chile, en 1962, titulada “Células RA en el concepto patogénico de la Artritis Reumatoidea”. El planteamiento era que los complejos 22S formados en la cavidad articular (19S + 7S) serían fagocitados por los polimorfonucleares del líquido sinovial, produciendo un aumento en la activación de los lisosomas, lo que conduciría a su vez a una autodestrucción celular, con lo que el contenido terminaría vaciándose al interior de la cavidad articular, con el consiguiente daño cartilaginoso y posteriormente óseo. Aparecía como un planteamiento lógico y motivante para las investigaciones de esa época.

Con objeto de probar esta hipótesis, y con el apoyo del Laboratorio del Prof. A.J. Bollet, de la Sección de Reumatología de la Universidad de Virginia, diseñamos un sistema para titular lisosomas intra y extracelulares.⁽⁶⁾ De este modo pudimos observar que *in vitro* la fagocitosis de precipitados formados por factor reumatoideo y gammaglobulina desencadenaba activación de enzimas lisosómicas, como se pudo demostrar por el cambio de actividad desde las partículas a la fracción citoplásmica.

Una luz y un camino para el futuro...

A 50 años del III Congreso Panamericano y primero realizado en nuestro país, en que se planteó oficialmente esta hipótesis, es importante mirar hacia atrás y recordar pasos que fueron importantes en el avance de la Reumatología hasta nuestros días. Entre una serie de factores en relación a la etiopatogenia de la AR en que se señalaban como elementos importantes los infecciosos, nutricionales, endocrinos, psicósomáticos y hereditarios, los que aún se mantienen, se planteaba la pregunta si la AR era una enfermedad por hipersensibilidad. Es así como W.D. Robinson señalaba que “muchos investigadores han sospechado que un mecanismo inmunológico está de algún modo asociado con la producción de la AR. La demostración de que el suero de muchos pacientes con esta enfermedad contiene una macroglobulina (factor reumatoide) con una inusual afinidad por gammaglobulina de bajo peso molecular (7S), ha llevado a muchos a clasificar a la artritis reumatoidea entre las enfermedades por autoinmunidad”.⁽⁷⁾ O sea, en esos años, entre múltiples factores era vislumbrado por muchos investigadores un posible factor autoinmune. Este mismo autor señala que precisamente “una posible ligazón entre el fenómeno serológico y la génesis de la inflamación articular es proporcionada por un reciente trabajo en relación a los leucocitos encontrados en el líquido sinovial de las articulaciones reumatoideas” refiriéndose

precisamente al trabajo en el que participó el Dr. Astorga.⁽³⁾ Si bien posteriores investigaciones mostraron que estas inclusiones no eran específicas de la AR, y células morfológicamente similares se veían en escaso número en artritis séptica, gota, psoriasis, Reiter, por ejemplo, la AR. las presentaba en un 95%, lo que era de suficiente importancia para intentar visualizar el papel que jugaban en su patogénesis.^(8,9)

Parafraseando a García Márquez, ésta no es la *Crónica de una muerte anunciada*,⁽¹⁰⁾ sino la crónica de una senda anunciada. El analizar el pasado permite comprender mejor el presente y no olvidar pasos que han sido importantes en la senda que ha conducido a comprender mejor la patogenia de una enfermedad, que de prácticamente cuidable ha pasado a ser tratable y cada vez con mayor éxito. Como señala Francisco Claro en su hermoso libro *A la Sombra del Asombro*,⁽¹¹⁾ todos nos hacemos preguntas, pero nos diferenciamos en la atención que prestamos a nuestros “¿por qué?”, en el tiempo que le dedicamos a su estudio y en el intento de convertirlos en “porque...”. En esta gran diversidad de expresión de la AR el investigador ha ido a buscar paso a paso el “¿por qué?”, acercándose cada vez más al “porque...” Lo que se esbozaba ayer es una realidad hoy y actualmente la AR se considera una enfermedad autoinmune con expresión no sólo articular, sino sistémica. La célula que se vislumbraba ayer se ha ampliado hoy a una gran familia celular, siendo un factor inicial la célula presentadora (macrófago, célula dendrítica) de un antígeno cuya estructura y naturaleza no han sido identificadas. De ahí se inicia un mecanismo en cascada que pasa por la activación de los linfocitos T, especialmente CD4, lo que se acompaña de la producción de variadas citoquinas (IL-1, IL-6, IL-8, TNF alfa), que se encuentran en abundancia en la membrana y el líquido sinovial. Las células T activadas inducen a su vez la estimulación de linfocitos B productores de inmunoglobulina IgM (factor reumatoideo) que funciona como autoanticuerpo hacia IgG formando complejos inmunes, que se depositan en la sinovial y están presentes en los neutrófilos del líquido sinovial. Es probable que en esta parte de la cascada se encontrara lo que Astorga y Bollet, como Hollander J.L. y colaboradores describieron como la “célula AR”, y a su vez F. Delbarre y colaboradores llamaron “ragocitos”.⁽¹²⁾ En presencia de los conocimientos actuales, es una parte, tal vez el inicio, de la compleja trama patogénica de la AR en que junto a la inmunogenética, el colágeno II, la angiogénesis y diferentes factores inflamatorios serán los responsables del daño de la sinovial y la destrucción del cartílago. Mucho se ha aprendido, pero mucho aún no sabemos.

Es un importante capítulo de la Reumatología, que desde el pasado contribuyó a comprender mejor el presente y en que, al “por qué” y “porque” se puede agregar el “para qué”. La respuesta es para que aquellos afectados por esta enfermedad puedan recibir en forma temprana un tratamiento lógico, que actualmente, conociendo cada vez más la patogénesis de esta afección, permita actuar en forma temprana y, si es necesario, llegar hasta nuevas terapias conocidas como biológicas, que buscan actuar en forma cada vez más precisa en los pasos decisivos de la patogénesis de la AR hasta ahora conocidos. De este modo se busca la remisión y, lo más importante, una cada vez mejor calidad de vida para el paciente.

Es una hermosa historia y, lo importante, es vivida. La ciencia siempre busca. La ciencia actualiza la discusión. No termina con ella. Cada disciplina avanza en busca de un origen y las Ciencias Biológicas y la Medicina lo hacen en el campo de la vida, no sólo en su origen y su término sino, y muy importante, en su transcurso y en la calidad de ésta.⁽¹³⁾ En esta afección cuya mayor expresión está en las articulaciones, pero que puede comprometer también otros sistemas, tejidos y el mundo interior de quien la sufre, se avanza, se duda, se discute y se investiga, en una historia que está lejos aún de llegar a su fin.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Deves R. Nuestra tierra. Santiago de Chile, 1981.
2. Gracia D. Ética de la fragilidad. En: Bioética Clínica. Gracia D. (Ed.), 1ª Edición, El Búho, Santa Fe de Bogotá, Colombia, 1998.
3. Hollander JL, Mc Carty DJ Jr, Astorga GP, Castro-Murillo E. Studies on the pathogenesis of rheumatoid joint inflammation. *Ann Int Med* 1965; 62:271-280.
4. Astorga GP, Castro-Murillo E, Rawson AJ. RA cells in the synovial fluid of rheumatoid arthritis. Congreso Regional del American College of Physician, Nov. 1963, Philadelphie.
5. Rawson AJ, Abelson NM, Hollander JL. Studies on the pathogenesis of rheumatoid joint inflammation. Intracytoplasmic particulate complexes in rheumatoid synovial fluids. *Ann Int Med* 1965; 62:281-284.
6. Astorga GP, Bollet AJ. Diagnostic specificity and possible pathogenic significance of inclusions in synovial leucocytes. *Arthr Rheum* 1965; 8:511-523.
7. Robinson WD. The etiology of Rheumatoid Arthritis. En: Arthritis and allied conditions. Hollander JL. (Ed.) 7th Edition, Lea and Febiger. Philadelphie 1966, pp. 181-186.
8. Christian L. Ch. Review of the American and English Literature for the years 1965 and 1966. *Arthr Rheum* 1968. (Supplement).
9. Vaughan JH, Barnett EV, Sobel MV, Jacox RF. Intracytoplasmic inclusions of Immunoglobulins in rheumatoid arthritis and other diseases. *Arthr Rheum* 1968; 11:125-134.
10. García Márquez G. Crónica de una muerte anunciada, 1981.
11. Claro F. A la sombra del asombro, 7ª Edición, Editorial Andrés Bello, Santiago de Chile, 2010.
12. Delbarre F, Kaharn A, Amor B, Krassine G. Le ragocyte sinovial. Son intérêt pour le diagnostic des maladies rhumatismales. *Presse Med* 1964; 72:2129.
13. Reeves H, De Rosnay J, Coppens Y, Simonnet D. La más bella historia del mundo. 1ª Edición, Editorial Andrés Bello, Santiago de Chile 1997.