

SINDROME DE FELTY. FENOTIPOS LINFOCITARIOS.

TESIS DOCTORAL

ALEJANDRO OLIVE MARQUES.

BARCELONA JUNIO 1990.

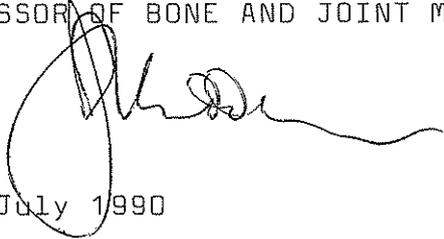
Yo certifico que la tesis titulada SINDROME DE FELTY.FENOTIPOS LINFOCITARIOS realizada por ALEJANDRO OLIVE MARQUES ha sido realizada bajo mi direccion y cumple los requisitos formales para ser presentada al tribunal correspondiente.

Lo que certifico.

I certify that the thesis named FELTYS SYNDROME.LYMPHOCITE PHENOTYPES was done by ALEXANDER OLIVE MARQUES under my direction and fullfils all the legal requirements to be submitted to the board of examiners.

I Do hereby certify

PETER J MADDISON, MD, FRCP.
PROFESSOR OF BONE AND JOINT MEDICINE.



Bath, July 1990

FERNANDO SEGURA PORTA
PROFESOR TITULAR U.A.B



Barcelona Julio 1990.

A mis padres, Francisco y Maria Luisa.

A Roser.

AGRADECIMIENTOS.

- Al Profesor Dr P.J Madisson, Royal National Hospital for Rheumatic Diseases, Bath , Inglaterra. Director de esta Tesis, por el estímulo constante que ha representando trabajar con él durante 18 meses.

- Al Dr Fernando Segura, Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Parc Taulí, co-director de la Tesis , por la paciencia demostrada a pesar de la lejanía geográfica.

- Al Dr Jordi Carbonell, Jefe de Servicio del Servicio de Reumatología del Hospital General de la Esperanza, amigo y maestro, constante reto intelectual y científico.

- A las personas que lentamente me iniciaron en la investigación de laboratorio : June Davis, Ian James, Paul Skinner y Xavier Palazón, así como al resto de miembros del Bath Institute for Rheumatic diseases.

- A los miembros del Servicio de Reumatología del Hospital General de la Esperanza, adjuntos, colaboradores y secretaria, por aleccionarme durante 4 años de residencia. Mención especial para mi "R grande" Dra Elena Martínez y mi "R pequeña" Dra María Bonet.

- A los Drs Salvi Junca Valdor y Eric Cobo Valeri de la Unidad de Bioestadística del Departamento de Salud Pública y Legislación Sanitaria de la Universidad de Barcelona por su asesoría estadística.

- A los pacientes afectos de Síndrome de Felty y sendos grupos controles, por qué sin ellos esta tesis hubiera sido imposible.

- A aquellas instituciones que auspiciaron mi estancia en el extranjero: CIRIT, Sociedad Española de Reumatología y La Caixa/British Council.

INDICE

OBJETIVOS DE LA TESIS.....	1
CAPITULO 1 :INTRODUCCION.....	2
1.1 Nacimiento de un proyecto.....	2
1.2 Introducción histórica al Síndrome de Felty.....	3
1.3 Definición del Síndrome de Felty.....	4
1.4 Características clínicas del Síndrome de Felty.....	5
1.4.1 Artritis.....	5
1.4.2 Esplenomegalia.....	5
1.4.3 Hiperpigmentación.....	6
1.4.4 Ulceras cutáneas.....	6
1.4.5 Vasculitis.....	7
1.4.6 Sjogren.....	7
1.4.7 Infecciones.....	7
1.4.8 Pérdida de peso.....	8
1.4.9 Hepatopatía.....	9
1.4.10 Linfadenopatías.....	9
1.4.11 Manifestaciones oculares.....	10
1.4.12 Polineuropatía.....	10
1.4.13 Manifestaciones pleuro-pulmonares.....	11
1.5 Laboratorio del Síndrome de Felty.....	12
1.5.1 Hematología.....	12
1.5.2 Médula ósea.....	13

1.5.3 Serología.....	13
1.6 Patogenia del Síndrome de Felty.....	14
1.6.1 Rol del bazo.....	14
1.6.2 Anticuerpos antineutrófilo.....	15
1.6.3 Función polimorfonuclear.....	15
1.6.4 Mielopoyésis.....	16
1.6.5 Cinética leucocitaria.....	17
1.6.6 Sumario de la patogenia.....	17
1.7 Morbilidad y Mortalidad.....	17
1.8 Tratamiento del Síndrome de Felty.....	18
1.8.1 Introduucción.....	18
1.8.2 Crisoterapia.....	18
1.8.3 Penicilamina.....	19
1.8.4 Esteroides.....	19
1.8.5 Inmunosupresores.....	20
1.8.6 Plasmaféresis.....	20
1.8.7 Testosterona.....	20
1.8.8 Litio.....	20
1.8.9 Gammaglobulina.....	21
1.8.10 Esplenectomía.....	21
1.8.11 Miscelánea.....	22
1.9 Inmunidad celular en la Artritis Reumatoide y en el Síndrome de Felty.....	22
1.9.1 Introduucción.....	22
1.9.2 Linfocitos T.....	23

1.9.2.1	Generalidades.....	23
1.9.2.2	Subpoblaciones linfocitarias T.....	26
1.9.2.2.1	De ayuda/Inductores.....	26
1.9.2.2.2	Citotóxico/Supresores.....	29
1.9.3	Células activadas.....	31
1.9.4	Tercera población de células linfoides o células asesinas-natural killer.....	33
1.10	Análisis de los linfocitos en sangre periférica.....	35
1.10.1	Análisis cuantitativo de los linfocitos T.....	35
1.10.2	Análisis de las subpoblaciones linfocitarias mediante anticuerpos monoclonales.....	35
1.10.3	Análisis de los linfocitos T en líquido y tejido sinovial.....	36
1.10.4	Análisis de las células NK en sinovial y sangre periférica.....	37
1.11.	Linfocitos T,células NK,Linfocitosis T ,Leucemia granular y Síndrome de Felty.....	37
1.11.1	Introducción.....	37
1.11.2	Leucemias.....	38
1.11.2.1	Agudas.....	39
1.11.2.2	Crónicas.....	39
1.11.3	Desórdenes malignos de células T.....	39
1.11.4	Clasificación de los desórdenes de células T.....	39
1.11.5	Linfocitosis T crónica/Leucemia linfocítica T crónica..	41
1.11.5.1	Linfocitosis T crónica.....	42
1.11.5.2	Morfología y citoquímica	42
1.11.5.3	Fenotipos linfocitarios y membranosas.....	42
1.11.5.4	Estudios funcionales.....	43

1.11.5.5 Clínica.....	43
1.11.5.6 Leucemia linfocítica T crónica.....	44
1.12 Heterogeneidad del Síndrome de Felty.....	45
1.13 Leucemia, Artritis Reumatoide, y infección por HTLV I.....	46
CAPITULO 2: MATERIAL Y METODOS.....	47
2.1 Esquema del estudio.....	47
2.2 Población a estudio.....	48
2.3 Variables a estudio.....	49
2.4 Técnicas de laboratorio utilizadas para el estudio de los parámetros.....	53
2.4.1 Rutinarias	53
2.4.2 No rutinarias.....	54
2.4.2.1 Anticuerpos antinucleares en línea celular HEP2.....	54
2.4.2.1.1 Introducción.....	55
2.4.2.1.2 Material y reactivos.....	55
2.4.2.1.3 Metodica de trabajo.....	56
2.4.2.1.4 Interpretación	57
2.4.2.2 Cardiolipina.....	58
2.4.2.2.1 Introducción.....	58
2.4.2.2.2 Material y reactivos.....	58
2.4.2.2.3 Metodica de trabajo.....	59
2.4.2.2.4 Interpretación.....	60
2.4.2.3 Antígenos extraíbles del núcleo (ENA).Contrainmuno-electroforesis.....	61

2.4.2.3.1	Introducción.....	61
2.4.2.3.2	Material y reactivos.....	61
2.4.2.3.3	Metódica de trabajo.....	62
2.4.2.3.4	Interpretación.....	63
2.4.2.4	Antígenos extraíbles del núcleo.(ENA).Inmunodifusión pasiva-Ouchterlony.....	64
2.4.2.4.1	Introducción.....	64
2.4.2.4.2	Material y reactivos.....	64
2.4.2.4.3	Metódica de trabajo.....	65
2.4.2.4.4	Interpretación.....	66
2.4.2.5	Inmunofluorescencia indirecta para el estudio de los fenotipos linfocitarios.....	66
2.4.2.5.1	Introducción.....	66
2.4.2.5.2	Material y reactivos.....	66
2.4.2.5.3	Metódica de trabajo.....	68
2.4.2.5.4	Interpretación.....	71
2.5	Metodología estadística.....	71
CAPITULO 3:	RESULTADOS.....	73
3.1	Estudio descriptivo de los pacientes afectados de SF.....	73
3.2	Estudio estadístico del fenotipo linfocitario de los tres grupos: Síndrome de Felty, Artritis Reumatoide y control.....	99
CAPITULO 4:	DISCUSION.....	163
CAPITULO 5:	CONCLUSIONES.....	184
BIBLIOGRAFIA.....		186

OBJETIVOS DE LA TESIS

El estudio del Síndrome de Felty (SF) en nuestro país ha carecido de series, basándose en su mayoría, de casos clínicos anecdóticos y de cartas al director. Así pues el análisis clínico de una serie de pacientes afectados del SF era uno de los intereses máximos de la tesis doctoral presentada, aumentando así el conocimiento de dicho síndrome en nuestro medio.

La heterogeneidad del SF, la posibilidad real que dentro de este término se incluyesen otras enfermedades como ciertos desórdenes proliferativos fue otro de los objetivos marcados mediante el cuidadoso examen de las características clínicas y de laboratorio de todos los pacientes.

El estudio de la inmunidad humoral en el marco del SF concretamente, el examen de los anticuerpos antinucleares mediante dos sustratos (hígado de rata y línea celular HEP 2), el examen de los antígenos extraíbles del núcleo y por último de los anticuerpos anticardiolipina eran otros objetivos marcados dada la ausencia de dichos datos en la literatura.

El objetivo primordial de la tesis era el estudio comparativo mediante el uso de anticuerpos monoclonales del fenotipo linfocitario del pacientes con Síndrome de Felty, Artritis reumatoide, y grupo control. Determinando si los fenotipos linfocitarios de la Artritis Reumatoide y el Síndrome de Felty eran similares y observando sí dentro del mismo SF existía una uniformidad.

CAPITULO 1

INTRODUCCION

1.1 NACIMIENTO DE UN PROYECTO.

Tras finalizar la residencia de Reumatología en el Hospital General de la Esperanza bajo la tutela del Dr Jordi Carbonell, mi intención principal era la de realizar la tesis doctoral. Existía la posibilidad de permanecer en Barcelona y diseñar y trabajar en la tesis en dicha ciudad, pero al mismo tiempo la idea de una estancia en el extranjero preferiblemente en un centro referencia era harto atractiva. Conocer el sistema de trabajo de un país diferente al nuestro, profundizar en su cultura y perfeccionar la lengua inglesa eran también ofertas seductoras. Sin menospreciar en ningún momento la tradición científica de nuestra ciudad, opté por la opción foránea.

La elección del centro y del que sería mi tutor no presentó dificultad alguna, de nuevo aquí la ayuda prestada por el Dr Carbonell fue valiosa. El centro elegido fue el Royal National Hospital for Rheumatic Diseases, sito en Bath , Reino Unido; el director de la tesis doctoral y tutor durante mi estancia de 18 meses sería el Profesor Peter J Maddison, el codirector el Dr Fernando Segura de Parc Taulí, Sabadell.

El Royal National Hospital cuenta con una tradición en el tratamiento y diagnóstico de las enfermedades reumáticas que data del año 1738, fue entonces cuando el alcalde de Bath, William Pulteney puso la primera piedra del Hospital. En la actualidad es un centro referencia, donde se envían los casos más complicados en el ámbito de diagnóstico, tratamiento y rehabilitación. Cuenta con 100 camas dedicadas exclusivamente a reumatología, anualmente se realizan más de 1000 ingresos y existe una consulta ambulatoria con un volumen de 12000 pacientes al año (1).

Una característica importante del hospital es la presencia de un centro de investigación adosado que cuenta con una cierta independencia, el coste de mantenimiento del edificio y los diferentes proyectos de investigación son sufragados por la Arthritis Research Council, Bath University y las numerosas donaciones que recibe (1).

El rol que desempeñé durante mi estancia en Bath, fue la de "clinical research fellow". Es decir que combinaba la labor de investigación con la actividad clínica. Semanalmente realizaba dos consultas externas, uno de artropatías inflamatorias - principalmente Artritis Reumatoide (AR)- y otro de conectivopatías.

En el laboratorio, dediqué mi tiempo al estudio de anticuerpos antinucleares mediante el uso de diversos sustratos, también trabajé en diferentes métodos de análisis de los antígenos extraíbles del núcleo como inmunodifusión pasiva y contraínmunolectroforésis. Otro objeto de estudio fue el análisis de los fenotipos linfocitarios con anticuerpos monoclonales.

Uno de las líneas de investigación del centro era el Síndrome de Felty (SF), dado que recientemente la homogeneidad de dicho síndrome ha sido puesta en duda, diseñamos un protocolo para el estudio clínico, serológico y linfocitario de dicha entidad. Nuevamente el trabajar en un centro referencia me ayudó en la recolección de enfermos y sueros, debido a la escasa frecuencia del SF. Durante 18 meses recogí todos los datos que me propongo explicarles a continuación.

1.2 INTRODUCCION HISTORICA

En el año 1924 Augustus R. Felty médico del Hospital Johns Hopkins describió en 5 pacientes la asociación de Artritis Reumatoide del adulto, esplenomegalia y leucopenia, curiosamente solo uno de los pacientes fue observado por Felty; el resto de los mismos fueron hallados en una búsqueda retrospectiva en los archivos del mencionado hospital (2). Sin embargo, ya por entonces existía en la literatura europea comunicaciones que sugerían dicha asociación. George F. Still (3) en 1897 y Chauffard y Ramon (4) en 1896 describieron la AR con esplenomegalia en el niño y en el adulto respectivamente.

El término SF fue usado por primera vez en 1932 por Hanrahan y Miller (5), dichos autores presentaron un caso de AR, esplenomegalia, y leucopenia en el que la esplenectomía mejoraba considerablemente al paciente. La bibliografía mundial utiliza desde entonces dicha acepción para describir la asociación de AR, esplenomegalia y leucopenia/granulocitopenia.

1.3 DEFINICION DEL SINDROME DE FELTY

El SF representa una complicación sistémica de la AR seropositiva, que ocurre en pacientes afectos de una severa enfermedad articular, numerosas alteraciones inmunológicas y mayor prevalencia de manifestaciones extrarticulares. Se caracteriza por la asociación de AR definida o clásica según los criterios de la Asociación Americana de Reumatismo, esplenomegalia detectada por examen clínico o gammagráfico y leucopenia con recuento leucocitario inferior a 3.500 mm^3 ($3.5 \times 10^9/l$) o granulocitopenia inferior a 2000 mm^3 ($2.0 \times 10^9/l$). Dentro de la tríada diagnóstica, la esplenomegalia es el criterio mas discutido, existiendo autores que consideran no necesario su presencia (6,7,8,9,10).

La etiología del SF es desconocida y su patogenia altamente controvertida. El SF es poco común. Su prevalencia es desconocida. Un estudio del año 1957 sobre una población hospitalaria de AR lo hallaba en menos del 1%, otros autores confirman lo anterior (11,12). La tríada diagnóstica no siempre esta presente de forma simultanea, en el curso evolutivo de la enfermedad puede aparecer el criterio que menguaba configurando definitivamente el síndrome (10).

Se presenta en formas evolucionadas de la AR con un promedio de 10 años de evolución (6,7,8,9). Existen formas de presentación excepcionales : aparición simultánea de AR, esplenomegalia y leucopenia (13), reumatismo palindrómico que evoluciona a SF (12,14) y por último neutropenia como primera manifestación del SF, precediendo a este en un margen de tiempo variable (15).

No todo paciente afecto de AR, esplenomegalia y leucopenia es un SF "per se", siempre se deben considerar otros desórdenes cuya forma de presentación es similar. El diagnóstico diferencial debe tener en cuenta a: infecciones virales, amiloidosis, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis inducida por drogas, anemia aplásica, endocarditis, desórdenes linfoproliferativos, síndromes mieloproliferativos, absceso esplénico, tuberculosis y síndrome de Sjogren (16).

El SF afecta más a las mujeres que a los hombres en una proporción dos a una. La edad de presentación es variable, desde 18 años hasta 70 años, encontrándose la media en la quinta o sexta década de la vida (6,7,8,9). La mayoría de pacientes afectos son de raza caucásica, siendo

extremadamente raro en negros y asiáticos (17,18,19,20). No suele existir acúmulos familiares de SF, sin embargo se describen casos en la literatura de forma anecdótica (21,22), así mismo es muy raro en niños (23).

La AR muestra en poblaciones anglosajonas una asociación con el antígeno de histocompatibilidad DR 4. Dicha relación es más significativa en aquellos casos seropositivos que seronegativos. Estudios de Suiza, España y Italia muestran una mayor asociación con el antígeno de histocompatibilidad DR 1 (24). Dinant et al mostró una asociación del antígeno DR 4 con el SF de un 95%, siendo para la AR sin esplenomegalia o leucopenia del 69%, y del grupo control del 31% (25). Dichos datos han sido confirmados por otros autores (26,27,28,29). La rareza del SF en la raza negra, puede muy bien ser explicada por la baja frecuencia del antígeno DR4 (9.8%) en individuos de color, así mismo la carencia de SF en nuestro país quizás sea debida a la mayor expresión del antígeno DR 1.

1.4 CARACTERISTICAS CLINICAS DEL SINDROME DE FELTY.

1.4.1 ARTRITIS

La afección articular es más severa en el SF que en la AR, con mayor prevalencia de deformidad y erosiones, sin embargo existen casos de exigua afección articular. Felty en su descripción original postulaba que la duración media de la artritis previo desarrollo del SF configurado era de 4.5 años. Series posteriores muestran una duración media de 14.5 años, con un rango de 1 a 39 años. Un 60% de pacientes muestran sinovitis activa, presentando deformidades un 90%. En el caso que la sinovitis esté inactiva se evidencian manifestaciones extrarticulares (2,6,7,8,9,30). Existe comunicaciones de SF en donde los síntomas articulares no tienen ninguna expresión clínica a pesar de presentar el resto de rasgos del SF, incluyendo erosiones; Heyn reserva para dichos casos la acepción de SF no articular (31,32).

1.4.2 ESPLENOMEGALIA.

La esplenomegalia es uno de los criterios incluidos en la tríada diagnóstica del SF. Su necesidad es discutida por diversos autores (10). La presencia de esplenomegalia en una población de AR hospitalizadas es

del 6.5-9% utilizando métodos clínicos exploratorios. Dicho porcentaje puede incrementar si se utilizan técnicas isotópicas. Así Isomaki examinando con Tecnecio 99 a 17 pacientes con AR lo encuentra en un 10% de ellos (33,34). El tamaño del bazo es variable, generalmente se palpa de 2 a 4 cm por debajo de la parrilla costal izquierda. Sus características son la dureza y el no ser doloroso (16). Existen casos - aunque excepcionales - de esplenomegalia masiva o de ruptura espontánea del bazo (35,36,37). No existe correlación entre la granulocitopenia y el tamaño del bazo (6,7,8,9).

La gammagrafía hepato-esplénica del SF se caracteriza por la esplenomegalia moderada o severa, inversión de la captación del radio coloide entre el hígado y el bazo con biología hepática normal, ausencia de captación del radio coloide en médula ósea y pulmón, y captación homogénea del hígado. Las tres últimas características son diferentes a las que ocurren en la cirrosis, ya que en ésta la biología hepática suele estar alterada, existe captación en médula ósea y pulmón y la captación hepática es heterogénea (38,39).

1.4.3 NODULOS

El nódulo subcutáneo es una de las características más importantes y específicas de la AR. Recientemente la especificidad del mismo se ha visto reducida debido a comunicaciones de nódulos histológicamente indistinguibles al reumatoide en pacientes afectados de LES, personas sin artritis y otras enfermedades reumáticas (40). En la AR clásica o definida la prevalencia del nódulo es del 25%, sugiriendo una enfermedad más maligna y con mayor presencia de erosiones y vasculitis reumatoide (41). En el SF se describen nódulos en un porcentaje que oscila del 53% al 78% de pacientes, siempre dependiendo de las series, la localización de los mismos es la clásicamente descrita: subcutáneos y yuxtarticulares en zonas de presión y trauma físico (6,7,8,9,41,42).

1.4.4 HIPERPIGMENTACION

La hiperpigmentación marronácea particularmente de las piernas es uno de los signos clásicos descritos por Felty, éste lo refería en un 100% de su serie original (2). Todas las series posteriores muestran frecuencias inferiores que oscilan del 5 al 19 % (6,7,8,9). Pinals describe la especificidad del signo físico relacionándolo más con la fragilidad capilar, éstasis y extravasación hemática que con la propia

enfermedad (43).

1.4.5 ULCERAS CUTANEAS

Las úlceras cutáneas localizadas en las piernas son un problema poco común en la AR. Short y Bauer (11) no lo describen en ninguno de sus 293 pacientes, por contra Wilkinson y Kirk refieren úlceras en 27 de sus 324 pacientes (8.3%). El mencionado trabajo fue realizado en una población hospitalaria (44). Otro trabajo muestra en una población de AR ambulatoria una incidencia del 9% sobre 215 pacientes, el grupo control con osteoartritis únicamente mostraba un 4% (45). A las clásicas debidas al estasis venoso, se suman las traumáticas con o sin relación a las deformaciones del pie y tobillo, las vasculíticas, las de fragilidad cutánea debida tratamiento esteroideo, pioderma gangrenoso, y las propias del SF (45,46). Estas últimas pueden tomar un protagonismo clínico importante siendo el principal problema terapéutico. La frecuencia media es del 25%, siendo su patogenia controvertida y posiblemente relacionado con fenómenos vasculíticos (6,7,8,9).

1.4.6 VASCULITIS

La vasculitis reumatoide es una manifestación extrarticular de la AR que ocurre en pacientes con enfermedad seropositiva nodular de larga duración. Suele aparecer en forma de úlceras en sacabocados de aparición repentina, rápida evolución y en lugares inusuales; signos constitucionales marcados, mononeuritis multiplex, polineuritis, púrpura y lesiones isquémicas u gangrenosas. La histología es variable oscilando desde una vasculitis leucocitoclástica hasta una arteritis necrotizante tipo Pan (47). El SF presenta una frecuencia que oscila del 7% al 25% (6,7,8,9,41). El diagnóstico histológico es difícil valiéndonos de la biopsia cutánea, rectal, o sural (47,48). En ocasiones el diagnóstico es confirmado mediante angiografía mesentérica (48). El pronóstico es ominoso con una mortalidad del 30% (49).

1.4.7 SJOGREN

El síndrome de Sjogren se presenta en un 30-55% de pacientes con AR, proponiéndose para los mismos el término de Sjogren secundario. La diferencia de frecuencias viene explicada por los diferentes criterios diagnósticos. Estos pueden ser: el test de Schirmer, tinción de Rosa de

Bengala, flujo saliváceo, sialografía y biopsia de glándula salivar menor (50). En el SF se describen una frecuencia media del 52%, sin embargo no existe ningún trabajo en la literatura que confirme el diagnóstico con algo más que el test de Schirmer (6,7,8,9), por tanto hemos de concluir que la frecuencia verdadera es desconocida.

1.4.8 INFECCIONES

Los pacientes con AR sin leucopenia o esplenomegalia tienen mayor frecuencia de infecciones que los individuos normales. En la AR las infecciones son responsables de una mayor mortalidad y morbilidad, siendo la primera causa de óbito. La edad avanzada, la inmovilidad, el tratamiento inmunosupresor y la frecuente hospitalización pueden predisponer a la invasión microbiana (51). En el SF se describe una mayor sensibilidad para contraer infecciones bacterianas, la frecuencia media es del 60% (6,7,8,9,41). De nuevo Pinals es crítico respecto al tema, comentando como factores de confusión la carencia de estudios controlados y la inclusión de pacientes con SF a los que se les ha realizado esplenectomía, y por consiguiente con un riesgo adicional de infección (10).

La granulocitopenia no guarda relación directa con el número y la severidad de las infecciones. Sin embargo Breeveld et al describe una relación entre un número de polimorfonucleares inferior a $0.1 \times 10^9/l$ y mayor incidencia de infecciones (52,53). La mayoría de infecciones son causadas por patógenos comunes como el estafilococo y el estreptococo. La localización de las mismas es de: piel (26%), pulmón (24%), tracto urinario (9%), úlceras bucales (4%), sinusitis y otitis (4%) y artritis séptica (2%) (7,8,54,55).

Es importante conocer que en el SF los paciente forman pus y responden correctamente a la antibioticoterapia. Es curioso observar que tanto en el SF como en la Neutropenia Cronica Idiopática no se producen bacteriemias espontáneas, hecho diferencial con las leucosis (9,56). La mayor susceptibilidad a la infección no es solo debida a defectos cuantitativos sino tambien a defectos cualitativos de los granulocitos. Así mismo, las reservas medulares de granulocitos estan disminuidos pudiendo ser otro factor contribuyente (6). Breeveld tambien menciona comos factores contribuyentes a la mayor frecuencia de infecciones un elevado índice de Steinbroker, presencia de úlceras cutáneas, tratamiento esteroideo, hipocomplementemia y niveles elevados de inmunocomplejos circulantes (52,53).

1.4.9 PERDIDA DE PESO

La pérdida de peso ya fue descrita por Felty en su original comunicación de 5 pacientes (2). Posteriormente otras series han confirmado dicho signo aunque con frecuencias medias del 71% (6,7,8,9,41). Short y Bauer en su clásica monografía sobre la AR describieron a la pérdida de peso como una de las características más notables de la AR hospitalizada, refiriéndola en un 78% de sus 293 pacientes. La antigüedad del estudio y sus criterios de selección hacen dudar de la actualidad del dato (11). Los textos de reumatología mencionan a la pérdida de peso como común al inicio de la enfermedad. Como muchas de las características clínicas del SF, hacen falta estudios controlados para conocer con exactitud la prevalencia correcta.

1.4.10 HEPATOPATIA

En la AR no se describe una lesión hepática específica. Un pequeño porcentaje muestran hepatomegalia, pero sin embargo entre un 25% y 50% de pacientes presentan elevación de fosfatas alcalina, 5 nucleotidasa y gamma-glutamyl transpeptidasa. Dichos niveles enzimáticos disminuyen al controlar la enfermedad y su relación con las drogas es desconocida. Los cambios histológicos son poco importantes y no específicos (57).

La afección hepática en el SF es frecuente, la hepatomegalia está presente en un 68% y en la biopsia hepática existen alteraciones en un 67%. Se describen la hiperplasia nodular regenerativa (HNR) y la fibrosis portal, ambas lesiones pueden presentarse de forma aislada o conjunta. La HNR tiene protagonismo propio, se caracteriza por la alteración difusa del parénquima hepático en forma de nódulos regenerativos de 1 mm a 2 mm separados por cordones celulares atróficos pero no observándose nunca tabiques fibrosos entre los nódulos. Por tanto es una lesión no cirrótica, pero fácilmente confundible. La fibrosis portal con expansión de dichos espacios es también característica, pero puede observarse de forma aislada o conjunta con la HNR (57). La HNR fue descrita por Ramstron con el nombre de adenomatosis hepatocelular miliar, posteriormente Steimer acuña el nombre actual y es Blendis el primer autor que asocia dicha entidad con el SF (57,58). La HNR no es exclusiva del SF, habiéndose descrito en: esclerodermia, anemias ferropénicas severas, tuberculosis, endocarditis, y en síndromes mieloproliferativos como policitemia vera, metaplasia mielóide agnogénica, trombocitosis y mieloma. (59)

La bioquímica hepática puede ser normal o moderadamente elevada. Thorne en su serie de 18 SF describe a un 56% de los mismos con alteraciones de la biología hepática, cifra algo mas elevada que el 38% descrito en otra series (57). Puede existir hipertensión portal, ésta será secundaria al aumento del flujo esplénico y a la resistencia presinusoidal causada por la HNR (57,60,61,62). Thorne refiere en sus 18 SF, a 4 pacientes con hipertensión portal, dos eran histológicamente HNR, uno fibrosis portal y otro un hígado normal. La patogenia de la HNR es desconocida, la hipótesis actual favorece la formación de trombos plaquetarios en el sinusoides del bazo, estos viá esplénica embolizarán las venas portas produciendo una obliteración de los vasos, atrofia celular y nódulos regenerativos. Dada la escasa traducción clínica biológica de las alteraciones hepáticas en el SF la biopsia hepática es el método de diagnóstico de elección. El pronóstico vendrá en función de la lesión histológica y de la posibilidad real de desarrollo de la hipertensión portal y sus complicaciones (57,59).

1.4.11 LINFADENOPATIAS

Las linfadenopatías forman parte del espectro de la AR. Short y Bauer en 293 AR evidencian en 80 (29.4%) un aumento del tamaño de las mismas, por contra el grupo control refleja únicamente 26 (8.9%) con adenomegalias (11). Otro estudio controlado sobre 100 AR activas muestra un aumento significativo de las adenopatías, principalmente en áxilas, epitrocleas y regiones inguinales pero no en cabeza y cuello. La mayoría de adenopatías son vecinas a articulaciones con sinovitis. El número de adenopatías guarda relación con la seropositividad y una velocidad de sedimentación superior a 30. La presencia de adenopatías generalizadas es poco frecuente y debe hacer sospechar linfoma (16). En el SF es clásica la descripción de linfadenopatías, sin embargo los porcentajes en las diversas series varían del 0 al 42% (6,7,8,9,41). Probablemente las diferencias son debidas al grado de actividad de la AR y a los criterios de selección.

1.4.12 MANIFESTACIONES OCULARES

La presencia de manifestaciones extrarticulares en la AR se asocia al grado de afección ocular. Los diferentes tipos de afección ocular especialmente la escleritis se correlacionan con exacerbaciones de la enfermedad. La escleritis es una manifestación extrarticular de la AR que ocurre según Mc Gavin en un 0.67%. Dicho autor refleja en su serie de 4210 pacientes con AR un factor pronóstico: un 45% de AR con

escleritis fallecían en un período de 9 años, comparado con una mortalidad del 18% en aquellos sin escleritis (63). En el SF la frecuencia media de escleritis es del 8%, dato que confirma la estrecha relación entre la afección ocular y las manifestaciones extrarticulares (6,7,8,9).

1.4.13 POLINEUROPATIA

La neuropatía puede complicar el curso de la AR en cualquier momento. Las causas principales de neuropatía en el contexto reumatoide son:

- A Neuropatías por compresión.
- B Neuropatías angiopáticas
 - Neuropatías sensitivas distales.
 - Mononeuritis multiplex.
 - Autonómica.
- C Amiloide.
- D Neuropatía coincidente con la AR de otra etiología.
 - 1 deficiencia vitamínicos.
 - 2 drogas.
 - 3 metales pesados.
 - 4 diabetes.
 - 5 carcinomatosa.
 - 6 hereditaria.

En el SF se describe neuropatía con una frecuencia media del 17%, esta es en forma de polineuritis sensitivo motora o mononeuritis múltiple (6,7,8,9,64).

1.4.14 AFECCION PULMONAR

La pleuritis y la fibrosis pulmonar son relativamente frecuentes en la AR. En el SF, se describen frecuencias medias del 19% y 50%, respectivamente, como en la mayoría de manifestaciones clínicas hacen falta estudios controlados para determinar con exactitud su frecuencia (6,7,8,9).

1.5 LABORATORIO

1.5.1 HEMATOLOGIA

La anemia está presente en la mayoría de pacientes con SF, suele ser normocítica y normo u hipocrómica, suele ser una anemia de proceso crónico y reflejar el grado actividad de la enfermedad (6,7,8,9). Los reticulocitos están ligeramente elevados en algunos casos reflejando una destrucción de los mismos en el bazo (65,66,67). La hemólisis clínica con incremento de la bilirrubina y descenso de la haptoglobina es extremadamente rara (16).

La leucopenia es uno de los criterios diagnósticos del SF. La mayoría de pacientes con SF son diagnosticados a raíz de una leucopenia descubierta en un análisis de rutina. El descenso de la serie blanca es a expensas de los granulocitos. Los criterios de diagnóstico para el SF varían según los diferentes autores, así Spivak postula que una leucopenia 4000 mm^3 es suficiente para el diagnóstico, por contra otros autores con criterios mucho más estrictos- creen que para el diagnóstico es necesario una leucopenia 2000 mm^3 o polimorfonucleares 1000 mm^3 . El recuento diferencial no muestra formas jóvenes, esto es importante ya que diferencia al SF de otras entidades como las leucosis o síndromes mieloproliferativos en donde se objetivan mielocitos, metamielocitos y precursores eritroides. Puede existir linfopenia pero la presencia de linfocitosis es indicativa -como veremos más tarde- de otro tipo de enfermedad (6,7,8,9,16).

La trombocitopenia se presenta en un 40%, suele ser asintomática y de patogenia controvertida, el hiperesplenismo, la inhibición central y en algunos casos excepcionales la autoinmunidad son factores contribuyentes.(10).

Los reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación, proteína c reactiva, fibrinógeno y viscosidad se encuentran elevados

(6,7,8,9). De forma muy ocasional se describen casos de síndrome de hiperviscosidad (68,69).

1.5.2 MEDULA OSEA

La médula ósea presenta anormalidades características en el SF. La alteración más frecuentemente descrita es una hiperplasia mieloide con una desviación a la izquierda y reducción de formas segmentadas. Este hallazgo es descrito en la literatura anglo-sajona con el nombre de "maturation arrest" o "paro en la maduración" (55). Barnes en su serie de 20 pacientes evidencia dicho patrón mieloide en 13 de sus pacientes (6), sin embargo Pinals lo describe en 18 de sus 19 pacientes (10). Otros patrones medulares son la existencia de una hipoplasia medular, una médula ósea normal, y también la presencia de una gran infiltración linfocítica. Esta última alteración - presente siempre en una minoría de pacientes - en la mayoría de series, corresponderá a una enfermedad absolutamente diferente al SF (55,16).

1.5.3 SEROLOGIA

Como corresponde a una AR con gran número de manifestaciones extrarticulares, el factor reumatoide será positivo a títulos altos en la mayoría casos. Pinals en su clásica revisión señalaba una positividad en un 98% de los casos hasta ahora comunicados. Existen casos seronegativos, pero son la excepción (6,7,8,9,10).

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos en el SF, la variabilidad en la frecuencia, que oscila del 47% al 100%, refleja las diferentes sensibilidades en la técnica y en el sustrato utilizado. La positividad de los ANA es mayor en los pacientes con SF que en aquellos casos de AR con manifestaciones extrarticulares pero sin SF (18 %). El patrón más común es el homogéneo, pero también se describen patrones periféricos (6,7,8,9,10,70,71,72,73).

Los anticuerpos anti histona han sido recientemente descritos como positivos en un 68% de pacientes con SF, frente a un 12% de AR como grupo control. Dichos anticuerpos fueron determinados mediante técnica de ELISA y las diferentes positividades fueron 53% positivos frente a Ig G, 3% Ig M y 12% positivos para ambas inmunoglobulinas (72).

En la literatura existe una única referencia respecto a los anticuerpos anticardiolipina en el SF, ésta muestra resultados negativos frente a Ig G y Ig M (74) .

Los esteroides inducen la formación de una proteína efectora llamada lipocortina. Esta se muestra elevada en pacientes con AR y tratamiento esteroideo. Dado que en el SF existen numerosas anomalías inmunológicas, determinamos - utilizando un método ELISA- las concentraciones de dicha proteína. Resultados preliminares indicaron una positividad de más del 90% comparando con grupos controles sanos y con AR. La concentración de dicho anticuerpo era independiente del tratamiento esteroideo o de la actividad articular (75).

Los niveles de las inmunoglobulinas, principalmente de IgG Y IgM, están más elevados en el SF que en la AR (8), asimismo los niveles de complemento también se encuentran más bajos, ambas determinaciones aunque aumentadas no presentan diferencias significativas. Es característica la detección de inmunocomplejos circulantes en el suero de pacientes con SF, las positividades oscilan del 75% al 100%, dependiendo de las técnicas utilizadas para la determinación. Como es sabido en la AR ~~sin SF~~ solo 1/4 presentan niveles detectables de inmunocomplejos circulantes (71,77,78,79).

Un tipo de anticuerpo antinuclear dirigido contra los granulocitos se presenta en un 85% de los casos, es de naturaleza IgG y lógicamente se le ha atribuido un papel patogénico, sin embargo dicho rol ha sido puesto en tela de juicio por la presencia de dichos anticuerpos en un 14% de pacientes con AR (80,81,83) y además por un elegante estudio que demostraba que la unión de la IgG, IgM y IgA al granulocito era secundaria a la unión de un inmunocomplejo al polimorfonuclear y no a la presencia de autoanticuerpos dirigidos a antígenos en la superficie membranosa del neutrófilo (83,84). Para acabar con la serología comentaremos que los anticuerpos anti dna nativo son negativos en el SF (6,7,8,9).

1.6 PATOGENIA

1.6.1 PAPEL DEL BAZO

El rol del bazo en la patogenia del SF es controvertido, existen

argumentos poderosos en contra de su protagonismo : la recurrencia del SF tras la esplenectomía (85) y la existencia de SF sin esplenomegalia (86) son dos razones que contrastan con el estimulante experimento de Wright et al (87) que demuestra una diferencia marcada en la concentración de leucocitos entre la sangre arterial y venosa en el momento de la esplenectomía.

Existen estudios histológicos del bazo en el SF que adolecen la de falta de un grupo control de AR con la misma severidad. En la AR se describen hiperplasia de los centros germinales, plasmocitosis y abundantes inmunoblastos. En el SF, a parte de los citados cambios se evidencia una hiperplasia de los macrófagos en las cuerdas esplénicas y una hiperplasia endotelial de las arterias foliculares (88). Todos los trabajos hasta ahora publicados acerca de la histología del bazo en el SF carecen de grupos controles acertados y son de número escaso.

1.6.2 ANTICUERPOS ANTIGRANULOCITO

La investigación de anticuerpos anti neutrófilo se inició a raíz de la observación- no confirmada posteriormente - de inducción de leucopenia en un voluntario sano tras la transfusión de plasma de un paciente con SF (89,90). La positividad en pacientes con SF del test de consunción de antiglobulina hizo pensar en la existencia real de anticuerpos sin embargo dicha positividad es probablemente causada por la presencia de inmunocomplejos adosados al polimorfonuclear y no a anticuerpos. Comunicaciones recientes confirman este hecho (91,83,84). El desarrollo de técnicas de determinación de antiglobulinas que distingan entre inmunocomplejos adosados al granulocito y inmunoglobulina unida al neutrófilo ayudarán a desvelar la patogenia del SF.

1.6.3 MIELOPOYESIS

La posibilidad que una granulopoyésis defectuosa contribuyera a la neutropenia no fue considerada hasta que se observó que la población de células medulares progenitoras en fase de síntesis estaba disminuída en el SF (92), otro experimento evidenció que el suero de pacientes con SF retardaba la formación de colonias medulares en el ratón, un 85% de sueros de pacientes con SF presentaba dicho fenómeno por un 12.5% de AR sin SF (93). Otros investigadores encontraron que el factor estimulante de las colonias (CSA) se encontraba disminuído en el SF en comparación con otros desordenes neutropénicos, implicando el

déficit de dicha glucoproteína en el SF (10,94,95), siendo ambos mecanismos humorales. La capacidad de producción de colonias de células hijas en maduración en el cultivo de médula ósea (colony forming unit in culture CFU-C) está ausente o disminuído, dicha supresión parece ser mediada por células mononucleares y linfocitos T supresores, siendo por tanto un mecanismo celular. En conclusión diremos que la supresión de la mielopoyésis en el SF esta mediada por la interrelación de la inmunidad celular y humoral (96,97,98,99),.

1.6.4 FUNCION POLIMORFONUCLEAR

La evidencia que el nivel absoluto de neutropenia no estaba relacionado con el número de infecciones en el SF y sí en otros desórdenes neutropénicos, sugería la presencia de otros factores adicionales. Lógicamente la presencia de hipocomplementemia contribuye a la poca resistencia del huésped a la infección (74). Howe et al mostraron una reducción del quimiotactismo y de la adherencia de los polimorfonucleares en el SF: comparado con controles sanos y pacientes con AR (100,101,102). Asimismo la generación de radicales superóxido está disminuída en el SF: si lo comparamos con controles sanos o pacientes con AR, curiosamente dicha reducción esta correlacionada con la cantidad de IgG unida al polimorfonuclear y en un grado menor al nivel de IC (103,104,105). De todas formas todos estos experimentos estan realizados in vitro y su relación con la susceptibilidad a las infecciones es incierta. Como dice Crowley es razonable pensar que los numerosos defectos funcionales demostrados en la AR con o sin el SF tambien contribuyen a la tendencia a la infección en estos pacientes (16).

1.6.5 INMUNOCOMPLEJOS

La presencia de inmunocomplejos (IC) en el SF está bien establecida, de la misma forma estos IC se evidencian únicamente en 1/3 de AR sin esplenomegalia o leucopenias. Otros medios de detección de IC como la determinación de crioglobulinas ofrece resultados similares (71,79,). Los IC en el SF poseen IgG, IgM y complemento, y parecen haber sido ingeridos por el polimorfonuclear. La presencia de inclusiones citoplasmáticas intragranulocitarias conteniendo inmunoglobulinas y complemento en el bazo de pacientes con SF: confirma lo anterior (105,,106,107). Aquellos polimorfonucleares que reaccionaron con los IC tendrán una mayor dificultad de atravesar la red capilar del bazo y así ser selectivamente marginados.

1.6.6 CINETICA LEUCOCITARIA

El estudio de la cinética leucocitaria en pacientes con SF ha ofrecido resultados conflictivos a causa de problemas metodológicos (108,109). Vincent et al demostró que la marginación excesiva era el factor más importante en la neutropenia, estando la producción leucocitaria disminuída en una minoría, dicho experimento ha sido repetido por otros autores confirmando la teoría de la marginación leucocitaria como posible (110). Sin embargo otros investigadores no han podido probar dicha hipótesis patogenética (111). Citando a Bishop diremos que los diferentes resultados leucocinéticos entre distintos grupos son debidos a diferentes técnicas y a la variación y severidad de la población estudiada (108). En el SF las reservas medulares están reducidas, las técnicas utilizadas han sido estimulación con eticolanololona, endotoxinas y cortisol, los estudios de la médula muestran un número adecuado de células maduras, pero sin embargo el recuento de neutrófilos en sangre periférica no aumenta (90,112,113). Dos explicaciones verosímiles para este hecho son: que las células no sean liberadas o que una vez en sangre periférica su tránsito sea tan rápido que no puedan ser observadas.

1.6.7 SUMARIO DE LA PATOGENIA

La patogenia del SF es controvertida. Se puede afirmar que es multifactorial. La inmunidad celular y humoral tienen un rol importante. Así diremos que los polimorfonucleares interaccionan con los IC o con anticuerpos anti granulocito y de ésta forma son marginados y secuestrados en el bazo, al mismo tiempo la función del leucocito se ve afectada por el depósito de inmunoglobulinas o de los anticuerpos. Por otra parte la supresión de la mielopoyésis por factores celulares, humorales o por producción deficiente de CSA por los monocitos contribuyen a la neutropenia. En cada caso de SF predominará un mecanismo patogenético y como muy bien decía Biosca et al es en esta variabilidad patogenética individual en donde radicarán las diferentes respuestas al tratamiento (116).

1.7 MORBILIDAD Y MORTALIDAD

La historia natural del SF es variable, aunque muy raro existen casos de remisión espontánea de la neutropenia y otras manifestaciones extrarticulares (115). La mayoría de series con un seguimiento de corto

plazo son aquellas donde se realizó esplenectomía, la mortalidad aproximada es del 15 %, aunque hay series donde es del 36%. La primera causa de fallecimiento es la infección (16,116).

1.8 TRATAMIENTO

1.8.1 INTRODUCCION

El tratamiento del SF, debe contemplar el tratamiento de la enfermedad de base: la AR. La probada eficacia de un plan básico en forma de explicación de la condición que se padece, reposo de 8 a 10 horas diarias incluyendo una pequeña siesta o descanso, baños de agua caliente para evitar la rigidez matutina y un programa de fisioterapia son consejos terapéuticos eficaces y desgraciadamente frecuentemente olvidados .

Mc Carty comenta que un 25 % de sus pacientes con AR son refractarios al tratamiento standard en forma de fisioterapia, reposo, férulas, zapatos ortopédicos, uso de aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos, sales de oro , antimaláricos, esteroides matinales a dosis bajas y infiltraciones locales (117,118). Es en este grupo de pacientes donde situaremos a la mayoría de pacientes con SF, y en donde se ensayarán las diferentes modalidades terapéuticas mas agresivas.

Es importante remarcar que los pacientes con SF responden a la infección correctamente y forman pus (119). Sin embargo antes de comenzar a hacer énfasis en los tratamientos es obligado decir que al ser una enfermedad de escasa frecuencia la totalidad de los estudios realizados carecen de un número importante de enfermos, son abiertos y no controlados.

1.8.2 CRISOTERAPIA

El tratamiento con oro del SF ha tenido un lastre muy importante, la mayoría de pacientes con SF son diagnosticados a raíz de una analítica ocasional en el curso del tratamiento de la AR con oro, acto seguido pensando que se trata de un efecto secundario se suspende la crisoterapia, y más tarde al pasar un año y persistir la leucopenia se piensa en el SF. Para entonces se inicia tratamiento con otra droga

dejando al oro olvidado.

Este concepto debe tenerse siempre presente para evaluar el rol definitivo del oro en el tratamiento del SF (120). Otra razón de las escasas referencias al oro en el SF es el temor de iniciar dicho tratamiento en pacientes con leucopenia sabiendo el efecto de depresión medular de la crisoterapia. La primera comunicación del tratamiento del SF con sales de oro es sorprendentemente reciente, son 4 pacientes, todos ellos mejoran de la artritis, recuento y fórmula y velocidad de sedimentación; ninguno de ellos presentaba infecciones (121). Posteriormente han aparecido numerosas comunicaciones de crisoterapia intramuscular y oral con resultados positivos en forma de aumento de las células blancas, mejoría del index articular y en menor medida de las infecciones, episodios febriles y úlceras cutáneas (122,123,124,125).

El trabajo definitivo es el de Dillon et al que tras tratar a 20 pacientes con SF durante un período de 23.6 meses evidencia una respuesta completa en 60 % de pacientes ,en un 20% una respuesta parcial y refractarios un 20%, no existieron complicaciones (126,127).

1.8.3 PENICILAMINA

La experiencia con Penicilamina es mucho más escasa que con el oro, en la literatura existen 18 pacientes con SF tratados con penicilamina, no existen detalles de la respuesta al tratamiento en 8 de ellos. La última serie publicada sobre 8 pacientes tratados con dosis medias de 250 mg a 750 mg y con un seguimiento de 11.75 meses muestra resultados positivos, con una respuesta de la leucopenia en 6 de los pacientes, curación de la úlceras en 4 de los 6 que presentaban dicha complicación y no recurrencia de las infecciones en 3 sobre 5 pacientes. Sin embargo la droga tuvo que ser retirada en 6 pacientes debido a complicaciones, uno de ellos falleció por pancitopenia (128). Concluyendo, la Penicilamina es efectiva pero la impresión es que es más tóxica que el oro en el tratamiento del SF. Hacen falta estudios prospectivos randomizados de ambas drogas.

1.8.4 ESTEROIDES

En 1966 Pengelly describió la respuesta de un paciente con SF al tratamiento esteroideo, otros autores con un número de pacientes muy

escaso (1 a 3) reflejan también cierta mejoría (129,130). Las dosis bajas de esteroides son inefectivas no pudiendo suprimir las alteraciones inmunológicas o la neutropenia. Existe un número de pacientes que responden a dosis esteroideas elevadas, pero la tendencia de esta droga de disminuir la capacidad funcional de los granulocitos, así como los efectos secundarios y el escaso número de pacientes que responden han casi precluido a esta droga. Existen autores que utilizan el tratamiento esteroideo para aumentar el número de células blancas dado sus efectos neutrofílicos, a continuación se insta una tratamiento con oro o penicilamina (130)

1.8.5 INMUNOSUPRESORES

El uso de estas drogas en el tratamiento del SF poco frecuente, en primer lugar como ocurre con las drogas inductoras de remisión el temor de empeorar la leucopenia ha prevenido su uso. Sin embargo existen casos de mejoría de SF, de la neutropenia y de las infecciones con Ciclofosfamida y Metotrexato. (131,132,133,134,135,136,137).

1.8.6 PLASMAFERESIS

Las indicaciones de la plasmaféresis en el contexto de la AR son hoy día escasas (138), existen estudios controlados que demuestran su inutilidad, aunque con un número de pacientes pequeño (139). Se describen casos esporádicos de pacientes con SF que han sido tratados mediante plasmaféresis con mejoría de la fórmula y del estado del paciente (140).

1.8.7 TESTOSTERONA

La testosterona fue utilizada por primera vez en el tratamiento del SF en 1973, tres pacientes recibieron dicha droga con recuperación de la fórmula, mejoría del estado subjetivo, disminución de infecciones en uno y resolución de la úlceras en otro. La capacidad de la testosterona en estimular la formación de los granulocitos y su función linfocítica merecen nuevos estudios. Sin embargo la imposibilidad de utilizar dicha droga en las mujeres mermó su uso (141).

1.8.8 LITIO

Las sales de litio se utilizan en el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas. Durante el uso de dicha droga se evidenció la presencia de leucocitosis reversible, el aumento de los glóbulos blancos era a expensas de los granulocitos. El litio estimula la granulopoyésis, probablemente por el aumento de producción del factor estimulante de las colonias. Todo ello indujo a tratar a pacientes con SF, los resultados mostraron una recuperación de la fórmula a expensas de los polimorfonucleares, pero la alta toxicidad, la falta de beneficios a largo plazo y resultados negativos han contribuido a que caiga en desuso (142,143,144,145).

1.8.9 GAMMAGLOBULINA INTRAVENOSA

El uso satisfactorio de la gammaglobulina intravenosa en el tratamiento de la púrpura trombótica trombocitopénica hizo que se tratase un pequeño número de pacientes con SF con dicha terapéutica. Ninguno de los 5 pacientes mejoró, por lo que dicho tratamiento ha sido abandonado (146).

1.8.10 ESPLENECTOMIA (SPC)

El exacto rol de la (SPC) sigue abierto a la polémica desde la realización en 1932 de dicha intervención en un paciente con SF (5). La racionalidad de dicha intervención quirúrgica debe sopesar la posibilidad de la remisión espontánea del SF, la morbilidad de la operación, el riesgo incrementado de infección especialmente por neumococo y la falta de correlación entre la leucopenia y la incidencia de infecciones (116). Lógicamente las indicaciones varían entre autores. En la mayoría de casos la (SPC) lleva a una respuesta hematológica temprana, con recuperación de la serie blanca en cuestión de horas (30).

Pinals revisando a 5 series recientes describe que un 88% de pacientes tienen una respuesta hematológica a corto plazo positiva, sin embargo las infecciones recurrieron o persistieron en un 26 a 60% de pacientes (43,7,8,6,54,55).

Crowley revisando otras series de SF esplenectomizados, con un volumen de 265 pacientes evidencia que un 94 % de pacientes tenían un incremento del recuento posoperatoriamente, un 22% de estos recurrían

en la leucopenia. Sin tener en cuenta la evolución de la fórmula, un 24% seguían teniendo infecciones. El seguimiento de los pacientes fue de 1 a 5 años, y durante todo este período ocurrieron 38 muertes es decir un 15 % de los mismos. La causa de óbito posoperatorio más frecuente fue la sepsis (8 de 11). De los 27 pacientes restantes, la infección ocasionó 1/3 de las muertes. En conclusión el porcentaje de éxitos en esta serie combinada es del 73%, al restar el porcentaje de éxito operatorio (77%) menos el porcentaje de muertes operatorias (4%) (16).

Como ya mencionamos antes se deben sopesar una serie de factores y decidir si se realiza o no la esplenectomía. La indicación actual se enmarcaría dentro de una muy agresiva enfermedad que no ha respondido a la terapia con oro o inmunosupresores. En circunstancias especiales se practicó la esplenectomía por úlceras tórpidas, pero la respuesta ha sido variable. En casos de trombocitopenias severas que no responden al tratamiento convencional puede estar indicado la intervención. En ningún caso la leucopenia y neutropenia sin acompañamiento de infecciones es criterio de intervención, solo las acompañadas de infección y que no responden a las sales de oro o a los inmunosupresores se intervendrán (16,147,148,149,150,151,152).

1.8.11 MISCELANEA

Se ha ensayado la salazopiridina en 6 pacientes con SF sin éxito alguno. Así mismo no existen datos de la irradiación linfóide total en el SF (153.)

1.9 INMUNIDAD CELULAR EN LA ARTRITIS REUMATOIDE Y EL SINDROME DE FELTY

1.9.1 INTRODUCCION

Estudios de la inmunidad en la gallina mostraron de forma temprana la dicotomía del sistema inmunitario. La ablación del timo resultaba en la eliminación de la respuesta inmunitaria mediada por células pero no la mediada por anticuerpos. Por otra parte la exéresis de la bolsa de Fabricio en estas aves las convertía en incapaces de desarrollar anticuerpos frente a un estímulo antigénico. La inmunidad celular en las aves bursectomizadas permanecía intacta. Esta dicotomía de la inmunidad es también observable en los síndromes congénitos de inmunodeficiencia

en el ser humano: la agammaglobulinemia congénita tipo Bruton que carece de inmunidad humoral y el Síndrome de Di George con ausencia de inmunidad celular (154,155,156).

Ambos sistemas inmunitarios se fundamentan en sendas líneas de linfocitos. Los linfocitos B (Bursa equivalentes) capaces de desarrollarse en la médula ósea, independientes del timo y que dan lugar a los anticuerpos. La otra línea celular que requiere el concurso del timo para su desarrollo son los linfocitos T (Timo dependientes)(155,157,).

La inmunidad humoral ya ha sido revisada anteriormente, sin embargo la inmunidad celular y por consiguiente el linfocito T merecerán nuestra atención acto seguido.

1.9.2 LINFOCITOS T

1.9.2.1 GENERALIDADES

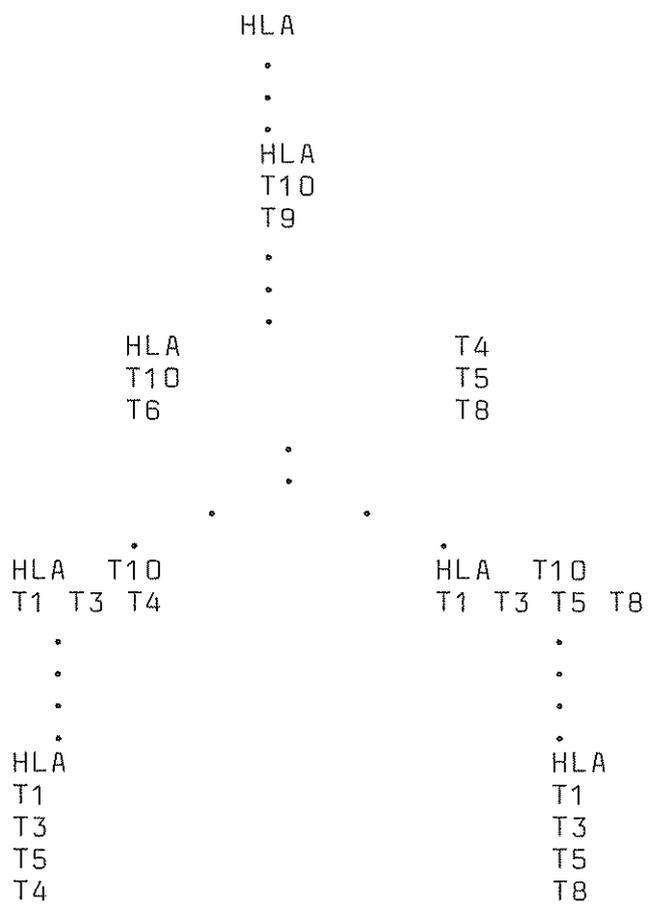
Durante el tránsito a través del timo la célula madre, interactuando con las células epiteliales tímicas y un conjunto de factores tímicos o hormonas, madura y se transforma en células de la línea T. Estas células expresan un número de antígenos de superficie, marcadores y diferentes funciones inmunoregulatoras. Los linfocitos T comprenden un 80% de los linfocitos circulantes, un 12% a 15 % de linfocitos circulantes son B y por último un 10% corresponden a una tercera población de células linfoides o células NK (células asesinas o natural killer).

El advenimiento de la técnica del hibridoma permitió el desarrollo de la tecnología de los anticuerpos monoclonales. Una serie de anticuerpos monoclonales son reactivos con los timocitos humanos y con los antígenos de superficie de los linfocitos T periféricos.

Siguiendo a Reinherz y Schlossman (158) que utilizan la nomenclatura OKT para la serie de anticuerpos monoclonales, el timocito más temprano presenta OKT9 y OKT10, en este momento únicamente un 10% de timocitos evidencian dicho fenotipo. Mas adelante, el proceso de maduración prosigue y los timocitos expresan de forma simultánea OKT6,OKT4, OKT5,

y OКТ8, portando dicho fenotipo más de un 70% de la población tímica. Una etapa más en la maduración y curiosamente los timocitos pierden la reactividad OКТ6 y adquieren la OКТ1 y OКТ3, segregándose en los subtipos OКТ4 y OКТ5/OКТ8. Posteriormente el linfocito T es exportado a sangre periférica, perdiendo el marcador OКТ 10. En un principio se creía que las series OКТ4 y OКТ8/OКТ5 no presentaban un entrecruzamiento pero como veremos después a pesar de ser funcionalmente diferentes evidencian un overlap (158) (figura 1).

FIGURA 1: DIFERENCIACION LINFOCITOS T



1.9.2.2 SUBPOBLACIONES LINFOCITOS T

Como ya mencioné anteriormente existen dos subpoblaciones de linfocitos T, éstas son:

- . helper/inducer-CD 4- O_KT4. De ayuda.
- . suppressor/cytotoxic-CD 8- O_KT8. Supresores.

Ambas poblaciones han sido descritas mediante el uso de anticuerpos monoclonales y por la presencia de receptores de isotipos de inmunoglobulina. Unicamente me extenderé por razones obvias en aquellas poblaciones definidas por anticuerpo monoclonales.

Inicialmente se pensó que estas dos subpoblaciones eran homogéneas, y que cada tipo tenía unas funciones distintas, sin embargo los avances en la tecnología de los anticuerpos monoclonales han permitido vislumbrar una heterogeneidad entre las clásicas subpoblaciones de CD4-helper/inducer y las CD8 suppressor/cytotoxic

1.9.9.2.2.1 HELPER/INDUCER CD4

Esta población es responsable de ayudar en la diferenciación de los linfocitos B en células secretoras de inmunoglobulinas, incluye también a linfocitos T que ayudan en la linfotoxicidad mediada por por células y por último a linfocitos T que son efectores para la hipersensibilidad retardada.

Reinherz et al (158) utilizando un anticuerpo monoclonal TQ1, demostró que las células T4+TQ1- (25%) eran inductoras de ayuda. Por el contrario las T4+ TQ1+ (75%) eran inductoras de supresión y respondían en las reacciones T y no T de linfocitos mixtos.

Morimoto usando otro anticuerpo monoclonal 2H4 define un tipo de unas células T4+2H4 inductoras de supresión y T4 2H4- efectoras de los helpers-de ayuda (159).

Damler et al valiéndose de un anticuerpo monoclonal, el Leu 8, define otros subtipos, Leu 3+ Leu 8- son helpers y Leu 3- Leu 8 + corresponden a los inductores de supresión (160).

Nuevamente Morimoto demostró que el suero de pacientes con AR juvenil (ARJ) contenía anticuerpos anti células T. Este suero reaccionaba con un subtipo de T4+. Separando las T4+ ARJ y las T4 ARJ-mostraron que las primeras eran inductoras de supresión y las segundas eran helper de la síntesis de inmunoglobulinas (159).

Biddison et al evidenció una posible función citotóxica de las T4 (161). Meur et al desarrolló clones de T4 y T8 citotóxicas y mostró que las T4 reconocían el antígeno de clase II del complejo de histocompatibilidad y las T8 el antígeno de clase I del complejo de histocompatibilidad (162).

Todos estos diferentes subtipos dentro de las T4 indicaban un polimorfismo genético del epítipo T4. Fuller et al aprovechándose de 8 anticuerpos monoclonales anti-T4, demostró claramente que existen al menos de 5 a 7 epítipos en la molécula de T4. Estas variaciones del epítipo T4 no parecen estar relacionadas con el grado de maduración de la célula T helper. El significado de este polimorfismo en la función de las T 4 está por determinar (163) (figura 2).

FIGURA 2 : HETEROGENEIDAD DE LAS LINFOCITOS CD4

CD 4 T4 LEU3

TQ1+ (75%) TQ1- (25%)
Inductores de supresión Inductores de ayuda

LEU8+ (80%) Leu8- (20%)
Inductores de supresión Inductores de ayuda

2H4+(40-45%) 2H4-(55-60%)
Inductores de supresión Inductores de ayuda

JRA +(40%) JRA- (60%)
Inductores de supresión Inductores de ayuda.

1.9.2.2.2 SUPRESORES/CITOTOXICOS CD8

Los linfocitos CD8 requieren la interacción de las células CD4 para ejercer su función supresora sobre la respuesta de los linfocitos B. Las T8+ ejercen su función supresora mediante la disminución de la síntesis y secreción del factor helper de las células T4 (164,165).

La heterogeneidad de las T8 se definió mediante los anticuerpos monoclonales 9.3 y CD20. Damle et al (161) separaron las células Leu 2+ 9.3+ de las Leu 2 +9.3-; las primeras resultaron ser citotóxicas y las segundas supresoras. Los mismos investigadores, por medio del anticuerpo monoclonal Leu 8, clasificaron a las Leu 2 +9.3 - en dos subtipos mas: Leu 2+9.3- Leu8+ y Leu 2 +9.3-Leu 8-; las primeras inductoras de supresión y las segundas supresoras (figura 3).

Thomas et al (165) usando un anticuerpo monoclonal -el CD20- definen tambien subtipos. Este nuevo antígeno el CD20 es reconocido por un pequeño número de linfocitos en reposo, por el contrario se detecta en un número considerable de linfocitos activados. El análisis funcional demostró que los T8+CD20+ eran citotóxicos y los T8 CD20- eran precursoras de citotoxicidad y efectoras supresoras.

En conclusión podemos afirmar que existe una heterogeneidad dentro de las poblaciones T4 y T8.

FIGURA 3: HETEROGENEIDAD DE LOS LINFOCITOS CD8

CD8	T8	LEU2
9.3 + (50%)	9.3 - (50%)	
Citotóxicas	Leu8+ (40%) Efectoras Supresoras	Leu8- (10%) Efectoras Inductoras
CD20+	CD20-	
Citotóxicas Efectoras	Supresoras	

1.9.3 ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD CLASE II Y CELULAS ACTIVADAS

Los productos de los genes de los antígenos de histocompatibilidad (HLA) de clase II son marcadores de susceptibilidad para el desarrollo de ciertas enfermedades reumáticas. Existen datos para pensar que estas moléculas que gobiernan la respuesta inmune, tienen un rol importante en el inicio de la secuencia que lleva a la enfermedad.(166)

Los genes del HLA se encuentran localizados en el brazo corto del cromosoma 6. Los antígenos de clase II se sitúan en el final centromérico, separados de los genes de clase I por los de clase III (166).

Los HLA de clase II se subdividen en tres subregiones: DR, DQ y DP. La presencia en la superficie celular de los HLA de clase II son un índice de actividad, sin embargo la función de estas moléculas en la célula se desconocen. La distribución de estos antígenos es en células dendríticas, macrófagos, células B, y células tímicas epiteliales (166) (figura 4).

Otro marcador de actividad es el antígeno Tac, que es específico de la interleucina 2 (IL 2). Este antígeno es requerido para la proliferación de los linfocitos y está ausente en los linfocitos T en reposo (167).

El receptor para la transferrina esta también presente en los linfocitos activos y parece que su presencia es posterior a la del antígeno Tac. La expresión del receptor de la transferrina depende de la expresión del antígeno Tac, el bloqueo del receptor Tac por un anticuerpo anti-Tac bloqueará la expresión del receptor de la transferrina, y por tanto la síntesis del DNA y la proliferación de los linfocitos T.(168)

FIGURA 4: MOLECULAS DEL HLA DE CLASE II

Hombre..... DR,DQ,DP

Ratón..... IA, IE

Distribución..... Dendríticas, macrófagos,
tímicas y epiteliales.

1.9.4 TERCERA POBLACION DE CELULAS LINFOIDES O NATURAL KILLER(CELULAS NK)

Aproximadamente un 5-6% de los linfocitos periféricos no corresponden ni a las células T ni a las células B.

Son definidas por su habilidad de matar a diversas células tumorales y partículas virales en ensayos de citotoxicidad. Esta capacidad es independiente del timo y se demuestra en animales de experimentación atímicos. Estas células carecen de los marcadores clásicos para las células T o B, son radioresistentes, no fagocíticas, no adherentes, no muestran memoria, y pueden ser activadas de forma no específica y rápidamente por el interferón y agentes que inducen al interferón. (169,170,171,172).

Tienen la apariencia de linfocitos granulares (LGL) y reaccionan con un número de anticuerpos monoclonales, concretamente con anti-Leu 11, Okm 1, Leu 7 (HNK 1). Sin embargo poseen características compartidas con las células T, por ejemplo la capacidad de reaccionar y secretar interleucina II, también son afines a los macrófagos, ya que presentan receptores Fc y se marcan con OKM 1 (figura 5).

Para contribuir más a la confusión, recientemente se ha demostrado que estas células NK producen interleucina 1, interleucina 2 y alfa y gamma interferón. Por tanto esta tercera población linfoide es un tipo único de línea celular con características comunes a las otras dos poblaciones linfoides (173,174).

FIGURA 5 RECEPTORES DE LA TERCERA POBLACION DE CELULAS LINFÓIDES

Receptores Fc de la Ig G.

Receptores para virus de EB.

Antígeno DR.

Receptor de Interferón.

Receptor de Interleucina II

Lyt 3, Leu 5, aGM1, OKM1, Leu 7, Leu 11, NK 8, OKT8, B73.

Receptor de baja afinidad para SRBC.

1.10 ANALISIS DE LOS LINFOCITOS EN SANGRE PERIFERICA

En la AR los resultados del análisis de los linfocitos son controvertidos respecto a las células T, sin embargo es universalmente reconocido de la hiperreactividad de las células B.

1.10.1 ANALISIS CUANTITATIVO DE LOS LINFOCITOS T

Utilizando técnicas como la formación de rosetas con hematíes de carnero diversos autores encuentran un número de células T dentro de una proporción normal, principalmente en AR inactivas o moderadamente activas (175,176,162,177,178,179). Sin embargo en AR activas la población de células T mediante uso de la mencionada técnica se encuentra disminuída.

Con el uso de anticuerpos monoclonales los resultados son variopintos, así Veys et al (181) reporta un número y proporción de células T dentro de la normalidad. Kotzin et al (182) comunica un número disminuído pero con proporciones normales y Raeman (178) proporciones bajas y y número normales. Las discrepancias probablemente se originan por las formas diferentes de selección de los pacientes respecto al tratamiento y actividad de la enfermedad.

1.10.2 ANALISIS CUANTITATIVO DE LAS SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS MEDIANTE ANTICUERPOS MONOCLONALES.

Los resultados son conflictivos. El análisis mediante anticuerpos monoclonales de las células T4+ ha mostrado proporciones normales (182,183,184;185,186;181,187,188), incrementados (189,180,190, 181) y disminuídos(191). De forma similar las células T8+ se describen aumentadas (191),normales (192,193,194,185,186, 195) y disminuídas (189,181,195,180,190,178,188). Por tanto el cociente T4/T8 es normal (179,184), aumentado (188,195,181,178) y disminuído (191). Existen otras determinaciones que son harto interesantes, como la del estudio de las subpoblaciones en pacientes con o sin vasculitis reumatoide; en donde se demostró que en los pacientes arteríticos existía un número de T8 disminuídas. También el análisis de las subpoblaciones en AR activas reflejó un aumento de las T4 y una disminución de las T8 (190). Los mecanismos por los cuales las diferentes subpoblaciones presentan diferentes porcentajes son desconocidos.

1.10.3 ANALISIS DE LOS LINFOCITOS EN LIQUIDO Y TEJIDO SINOVIAL

La presencia de un gran número de linfocitos T en la sinovial, así como el pequeño número de linfocitos B, indica la importancia del rol de los primeros. Proporciones aumentadas de linfocitos T, definidas por formación de rosetas o por el uso de anticuerpos monoclonales han sido demostradas, tanto en líquido sinovial como en tejido sinovial (196,197,198,199,200,201,202,203,183,194,204,205).

El estudio de las subpoblaciones linfocitarias en sinovial ha ofrecido resultados conflictivos. Los números de células T4 están aumentados (206,183,205,204), disminuidos (186) y normales (185). La mayoría de células T4 estaban en contacto con células que expresaban el HLA-DR. El análisis de células T 8 ha revelado números aumentados (187,204) normales (185) y disminuidas (186).

Para resolver este laberinto linfocitario, Kurosaka y Ziff (204) estudiaron las subpoblaciones linfocitarias en sinovial mediante un técnica inmunohistoquímica y de microscopía electrónica. El infiltrado perivascular mononuclear se demostró variable en tamaño y composición no solo en diferentes pacientes con AR sino también en el mismo paciente. Las áreas linfocíticas se componían principalmente de linfocitos pequeños, las áreas transicionales presentaban linfocitos, macrófagos, y células plasmáticas. En ambas áreas el 80% de los linfocitos eran CD3. En aquellos lugares ricos en linfocitos las células CD4 eran las predominantes, con un ratio CD4/CD8 aumentado. En las áreas transicionales, las CD8 predominaban dando lugar a un ratio disminuido.

Existe una concordancia de resultados respecto al número de células T que expresan el antígeno HLA-DR, todos los trabajos presentan un número aumentado de células activadas (206,178,192,185,205,206). Burmester et (179) categorizó las células T con expresión de HLA-DR en el tejido sinovial, la mayoría de estas células eran CD8 habiendo escasas CD4.

1.10.4 ANALISIS DE LAS CELULAS NK EN SINOVIAL Y SANGRE PERIFERICA EN LA AR

Así como la actividad de las células NK en el Lupus Eritematoso Sistémico y en el Síndrome de Sjogren están disminuidas (207,208), dichas células en la AR presenta resultados controvertidos que

probablemente reflejan diferentes criterios de selección de pacientes, diferentes técnicas y número variable de estas células en relación a la actividad de la enfermedad.

En sangre periférica la actividad de las células NK se encuentra disminuída, dicha disminución es más severa en pacientes con actividad de la enfermedad (209,210,). Existen en la literatura algunos trabajos que presentan una actividad de las células NK dentro de la normalidad (211,212). Sin embargo todos los autores están de acuerdo en que las células NK están disminuídas en sinovial.(211,212).

1.11 LINFOCITOS T,CELULAS NK,LINFOCITOSIS T CRONICA LEUCEMIA GRANULAR Y SF

1.11.1 INTRODUCCION

Existen numerosas enfermedades hematológicas que cursan con manifestaciones reumatológicas y viceversa; una clasificación simplista pero eficaz sería la siguiente:

Desórdenes de la célula roja.

- . Drepanocitosis.
- . Talasemias.

Desórdenes del almacenamiento del Hierro.

- : Hemocromatosis.

Desórdenes de la célula blanca

- . Leucemias : Agudas y Crónicas.
- . Linfomas .
- . Mieloma Múltiple.

Desórdenes de la Coagulación y de la plaquetas.

- . Hemofilia.
- . Anticoagulante Circulante-Cardiolipina
y síndrome antifosfolípido.

Gota Secundaria.

A lo largo de la vida reumatológica de un especialista, no solo encontraremos dichas enfermedades, sino también leucopenias, trombopenias y anemias en el curso de un Lupus o una AR. Son pues frecuentes en la práctica médica (213).

Las leucemias, son por razones obvias el tema al que voy a centrarme.

1.11.2 LEUCEMIAS

Las manifestaciones articulares en el curso de las leucosis son frecuentes, en concreto la artritis se evidencia un 13.5%, dicho porcentaje fue obtenido en una serie prospectiva de 74 pacientes (214).

1.11.2.1 AGUDAS

El dolor articular y óseo son manifestaciones comunes y tempranas en las leucemias agudas, describiéndose en un 16.6%. La artritis suele ser asimétrica, poliarticular, aditiva y a menudo formar parte de la presentación de la enfermedad (214). La infiltración de la sinovial por células leucémicas ha sido demostrada en un cierto número de pacientes, y puede ser la causa de la artritis (214,215). Los resultados del líquido articular oscilan desde el líquido no inflamatorio hasta el marcadamente inflamatorio, con un número de células tan llamativo como 720.000 células mm³ (214). Existen casos esporádicos de Leucemia mieloide aguda que se presentan como si fuesen verdaderos SF (216).

1.22.2.2 CRONICAS

La artritis como manifestación clínica es menos frecuente en las leucosis crónicas que en las agudas, evidenciándose en un 12.4%. Se trata de una sinovitis asimétrica y de aparición tardía en el marco de la enfermedad de base. Tras la práctica de biopsia sinovial se ha objetivado un infiltrado leucémico (214,215,216). Aunque sin la presencia de artritis, recientemente se han descrito casos de Leucemia de células pilosas con vasculitis sistémica tipo Pan (218,219).

Una característica de la literatura concerniente a la relación entre leucosis y artritis es la poca frecuencia de Leucemias crónicas T que cursan con artritis. Las neoplasias de células B, o las leucemias linfoblásticas agudas son más comunes que los desordenes proliferativos de las células T (220), explicando probablemente la disparidad de frecuencias.

1.11.3 DESORDENES MALIGNOS DE CELULAS T

1.11.4 CLASIFICACION DE LOS DESORDENES MALIGNOS DE CELULAS T

Aunque la clasificación de las neoplasias de células T es un área polémica, se pueden dividir en dos grupos mayoritarios:

1. Proliferación de células inmaduras (linfoblastos), los cuales poseen en la membrana el fenotipo correspondiente a células tímicas y a sus precursores. En términos clínicos son agudas y afectan principalmente a niños y adultos jóvenes.

2. Proliferación de células T maduras, que presentan un fenotipo característico de células pos-tímicas, es decir linfocitos T periféricos. Estas afecciones se presentan casi exclusivamente en adultos y, con algunas excepciones son desordenes crónicos.

Aunque raro, su análisis y clasificación - siempre ayudado por el advenimiento de nuevas técnicas como los anticuerpos monoclonales - ha contribuído a clarificar los cambios que ocurren en la diferenciación de las células T, y al mismo tiempo conocer las diferentes funciones de las subpoblaciones linfocitarias (221).

FIGURA 6 CLASIFICACION DE DESORDENES PROLIFERATIVOS DE CELULAS T

- | | |
|--|---|
| 1. Leucemia Aguda Linfoblástica T y
Linfoma Linfoblástico T.
Timocito temprano.
Timocito común.
Timocito tardío. | Células inmaduras
Fenotipo Tímico |
| 2. Leucemia Linfocítica/ Linfoma Linfocítico
Leucemia/Linfoma de cel. T del adulto.
Linfoma T zona.
Leucemia prolinfocítica T.

Leucemia Linfocítica T Crónica/ Linfocitosis T Crónica.
Linfomas Cutaneos T: Micosis fungoides y Sde de Sézary | Células maduras.
Fenotipo perifé
rico . |
| 3. Linfomas Raros.
Linfomas de células grandes- T inmunoblásticos.
Linfomas Mixtos linfoblásticos y linfocíticos del tipo T.
Linfomas con fenotipos compuestos. | |

En ocasiones es imposible distinguir entre un linfoma (masa linfoide sólida) y una leucemia (afectación de la sangre y la médula ósea), el término Linfoma-leucemia es entonces necesario. (221)

1.11.5 LINFOCITOSIS T CRONICA /LEUCEMIA LINFOCITICA T CRONICA

Los clínicos, a menudo, encontramos pacientes con linfocitosis absoluta o relativa; un análisis detenido de los tipos de linfocitosis en 145 pacientes muestra que 132 (93%) tenían una linfocitosis B, 5 (4%) presentaban una linfocitosis T, 2 (1%) leucemia de células pilosas y 6 (4%) tenían una linfocitosis reactiva (222,223). Es decir, se trata de

una entidad rara, especialmente si lo comparamos frente a las linfocitosis y leucemias de las células B.

El término Leucemia linfocítica T Crónica (LLTC) debería ser reservado a aquellas proliferaciones de células T con una morfología de célula T madura. Estos casos pueden ser fácilmente distinguidos de otros desórdenes de células T, aunque en algunas ocasiones la ausencia de clonalidad hara difícil la diferenciación con proliferaciones benignas de células T. El término Linfocitosis T Crónica (LTC) debería utilizarse en aquellos casos de linfocitosis de células T en los que no se demuestre clonalidad por análisis citogenético (221).

1.11.5.1 LINFOCITOSIS T CRONICA(LTC)

Como ya mencionamos anteriormente, se incluyen aquí, aquellas proliferaciones de células T sin presencia de clonalidad.

1.11.5.2 MORFOLOGIA Y CITOQUIMICA

Estas células presentan de forma típica un citoplasma abundante y gránulos azurófilos notablemente visibles. El examen por microscopia electrónica revela un ratio núcleo/citoplasma bajo, cromatina nuclear madura, Aparato de Golgi-Cajal activo, gránulos de tamaño medio adheridos a la membrana y filas de túbulos paralelos (221). La presencia de los mencionados gránulos azurófilos , ha hecho que esta entidad sea también llamada Leucemia Granular Linfocítica (224).

La reacción de ANAE es negativa o tiene un patrón débil difuso. La fosfatasa ácida es positiva, con característica localización granular, La beta-glucoronidasa y la beta glucosaminodasa son positivas (221).

1.11.5.3 FENOTIPO LINFOCITARIO O MEMBRANOSO.

Las células evidencian E+, es decir forman rosetas, y son TdT-, reacción que caracteriza a los linfoblastos derivados del timo, presente en Leucemias Linfoblásticas T agudas y Linfomas linfoblásticos T y ausente en las proliferaciones postímicas (221,225, 226).

El fenotipo mas frecuente en la LTC y al mismo tiempo en la LLTC es CD3+, CD1 +/-, CD8+, CD4-, HLA-DR-/+. La positividad del HLA-DR es variable. Todos los pacientes estudiados tenían un incremento absoluto de las células T con el fenotipo de supresoras/citotóxicas, mientras las inductoras/helper están disminuídas. En 15 de 17 pacientes las células expresaban el receptor FC para la Ig G. (227).

1.11.5.4 ESTUDIOS FUNCIONALES

Las células T de estos pacientes responden pobremente a los mitógenos como la concanavalina y la fitohemaglutinina y tambien a concentraciones mitógenas del anticuerpo UCHT1 (221).

La actividad natural killer por las células formadoras de rosetas era variable, en ocasiones reducida (221), en otras ausente (225,226). Sin embargo numerosos casos de células E+, CD3-, CD8+ con gran actividad natural killer han sido comunicados (220). Trabajos más recientes con anticuerpos monoclonales HNK-1 (Leu7) y B73.1 han mostrado que estas células expresan determinantes antigénicos que se expresan en las células natural killer (228).

1.11.5.5 CLINICA

La edad de afectación tiene un margen amplio, siendo más temprana que en la Leucemia Linfocítica Cronica B. En la serie original de Brouet et al de 11 pacientes la edad era menor a 50 y las características clínicas más frecuentes fueron esplenomegalia en 10, hepatomegalia en 4, lesiones cutáneas en 4, uno de los pacientes comunicados presentaba una AR seropositiva (220).

En la completa serie de Newland et al (227) sobre 21 pacientes, la edad media de presentación era de 49.6 años con un rango de 4 a 78 años, esto contrasta con la edad media de la Leucemia Cronica Linfocítica B que suele afectar a pacientes con edad superior a 60. La forma de presentación fue variopinta, fiebre recurrente en 9 pacientes, con infección demostrada en 7, quebrantamiento del estado general en 6, dos de los cuales presentaban tambien pérdida de peso; un análisis rutinario en 5 pacientes, 4 de los cuales tenían una AR. El bazo era palpable en 16 enfermos y se evidenciaba hepatomegalia en en dos pacientes. Solo dos pacientes presentaban linfadenopatías. Las manifestaciones cutáneas, se

objetivaron en dos pacientes, sin embargo la biopsia cutánea no ofreció infiltrado linfocítico alguno. Es importante denotar que 7 de los enfermos presentaban una AR seropositiva y en todos ellos se consideró un SF.

El conteaje de los linfocitos mostró $8.3 \times 10^9 / l$, con un rango de $0.75-24 \times 10^9 / l$, aunque 6 en un principio tenía un número de linfocitos normal. La neutropenia se encontraba presente en 18 casos. El examen de médula ósea se realizó en 20 pacientes, en todos los pacientes menos en uno existía un infiltrado linfocitario. En aquellos con un infiltrado menor las células eran reconocidas por su morfología (227).

Posteriormente otros pacientes con poliartritis, neutropenia y elevado número de linfocitos granulares circulantes han sido descritos. En una de las series, sobre 5 pacientes con dichas características, todos ellos presentaban esplenomegalia y infecciones recurrentes. Así como la leucopenia no era constante, si se presentaba neutropenia en todos los pacientes y una linfocitosis absoluta en tres de ellos. La enfermedad articular, que como ya hemos dicho se manifestaba como una poliartritis afectaba principalmente a muñecas, metacarpo-falángicas, interfalángicas proximales y en dos casos se sumaban rodillas y hombros. Uno de los pacientes poseía nodulos y erosiones. El factor reumatoide era positivo en cuatro pacientes y los anticuerpos antinucleares también eran positivos. Por tanto todos los pacientes cumplían los criterios para el SF (228). Otros casos descritos no hacen más que confirmar la presunta asociación entre AR, neutropenia, y una linfocitosis a expensas de los linfocitos de gránulos grandes.(229).

1.11.5.6 LEUCEMIA LINFOCITICA T CRONICA

Tanto la morfología celular como los antígenos de membrana reconocidos por los anticuerpos monoclonales son iguales en la LTC como en la LLTC. Existen diversas formas de demostrar el carácter neoplásico y no reactivo de una proliferación celular. En primera instancia se realizaron estudios citogenéticos, los cuales eran harto difíciles ya que es de vital importancia que las células estudiadas proliferen espontáneamente o bajo estímulo, características que las células granulares no cumplen. Sin embargo los estudios cromosómicos en este tipo de pacientes han mostrado anomalías cromosómicas en dos pacientes, concretamente una trisomía 8 y una trisomía 14, confirmando el carácter neoplásico de algunos casos de LTC. Uno de los pacientes presentaba artritis, neutropenia, factor reumatoide positivo y

infecciones recurrentes, el paciente en cuestión configuraba un SF (230). La segunda forma de averiguar el carácter clonal es mediante el estudio de los receptores linfocitarios por medio del análisis del DNA genómico y técnicas de Southern Blot. Es decir el estudio de los genes que codifican el receptor antigénico de la célula T(TI), este gen Ti consiste de cadenas alfa, beta y gamma que se organizan en el linfocito T maduro.

Mediante estas últimas pruebas se han comunicado casos de linfocitosis granular, con AR seropositiva, neutropenia y esplenomegalia que presentaban un anormalidad en el reordenamiento del receptor beta del linfocito T configurando una leucemia crónica, bautizada como LLTC o Leucemia T de gránulos grandes (231,232,233,234).

1.12 HETEROGENEIDAD DEL SF

La historia del SF es ya de por sí confusa, en un principio se pensó que lo que Augustus Felty describió no era más que un Lupus Eritematoso Sistémico, incluso existieron trabajos que presentaban supuestos SF con la características lesión esplénica del bulbo de cebolla (235,236).

Un rigor científico cada vez mayor y el advenimiento de nuevas técnicas complementarias hicieron sustentar firmemente el diagnóstico de SF. Sin embargo, se presentaban series de SF con patrones medulares distintos, desde hipoplásicos hasta con infiltración linfoidea. La descripción de esta nueva enfermedad compuesta de linfocitosis periférica, esplenomegalia, citopenias y en ocasiones AR, además de autoanticuerpos hace pensar que en un pasado estos pacientes fueron incluidos bajo el término SF. Nuevamente, técnicas complejas pero de extrema utilidad, como la técnica del hibridoma y la genética molecular, fueron fundamentales para la definición de la LTC y la LLTC.

En la actualidad ante todo paciente con AR y neutropenia y esplenomegalia debemos tener presente la posibilidad de la LTC y la LLTC, para ello contaremos con algunas características clínicas que sugerirán se trate de un verdadero SF o de una LTC o LLTC.

La presencia de un gran número de manifestaciones extrarticulares indicarán la posibilidad de un SF ya que en las otras dos entidades son poco comunes. La observación de erosiones severas también es indicativo

de SF, ya que en las proliferaciones linfocíticas son escasas y ausentes. Por último el inicio de la neutropenia es concomitante con el de la artritis, dato no usual en el SF (230,231,229,237,238,232).

Otros datos que ayudarán para el diagnóstico será la práctica de un estudio de médula ósea para evidenciar la presencia de infiltrados linfoides. La tinción de las células mononucleadas con un panel de anticuerpos monoclonales, tan sencillos como CD3, CD4, CD8, HNK1, HLA-DR y la presencia de Fc para la IG G serán datos que decantarán la balanza a uno u otro lado, ya que el fenotipo linfocitario de pacientes con SF es diferente al de la LTC y la LLTC (239,240,241,242).

Por último si se objetiva tras estas pruebas que se trata de una LTC es importante analizar los receptores del linfocito T, para descartar la posibilidad de una Leucemia.

1.13 LEUCEMIA, AR Y HTLV-I

Existe evidencia sustancial que la Leucemia-Linfoma T del adulto esta causada por un retrovirus, el HTLV-I. Las características de dicha leucosis son diferentes, con presencia de núcleos polilobulados y falta de gránulos y con un fenotipo harto diferente: CD2+, CD3+, CD4+, CD8-DR+ y Tac+. Esta leucosis además de ser endémica en Japón, Caribe y Sur de USA, presentan unas características clínicas diferenciales: curso agudo y progresivo, infiltrados cutáneos, infecciones oportunistas, y hipercalcemia (220).

Starkebaum et al, en un elegante trabajo en el prestigioso Lancet muestra que el suero de 6 pacientes con LLTC reaccionó frente las proteínas p19 y p24 del retrovirus. Ningun suero control en el que se incluían 32 pacientes con AR, 27 con SF, y 11 con otras enfermedades del tejido conectivo reaccionaron. De notable importancia es el hecho que dos de los 6 pacientes con positividad para el HTLV-I presentaban una AR. El papel definitivo de los retrovirus en la LLTC, requerirá, estudios, asimismo la relación con la AR debe ser reexaminada dada la importancia evidente de cara a la etiopatogenia de la enfermedad (243).