

FACTOR REUMATOIDE Y HEPATITIS REACTIVA

DR. MAX ONJANEDA POLIT

Clinica del Seguro Social, Quito

El factor reumatoide (factor R A) es una macroglobulina, descubierta en el suero de pacientes con poliartritis crónica primaria; pero además está presente en cirrosis hepática, en hepatitis crónica y aún en hepatitis víricas agudas (Caplan¹).

Aparte de estas circunstancias nosológicas, encontramos la coexistencia de factor R A. con trastornos funcionales hepáticos. No hemos encontrado esta asociación en la literatura consultada; nos mueve este hecho a estudiarla, más como una inquietud de nuestra parte.

Historia clínica:

O. V. de 35 años nació en Ibarra y ha residido en Quito, desde la edad de los ocho años; permanece soltera y trabaja en una fábrica de tejidos de punto.

Entre sus antecedentes patológicos, consta paludismo a los tres años; amig-

dalectomizada por anginas frecuentes a los 23. Desde los 29 sufre de artalgias migratorias de las grandes articulaciones.

El estado patológico actual se inicia sin una causa suficiente, quizá aparentemente luego de la ingestión de pescado; presenta malestar general, cefalea en las 24 horas, escalofrío, hipertermia y sudoración profusa sobre todo por las noches. Dolor de fianco derecho muy notable a la palpación. Estrabismo.

Su talla es de 1,64 cm. y su peso 150 libras. La temperatura bucal 39°, pulso 116; tensión arterial 120/90. Conjuntivas francamente inyectadas e ictericas. El límite hepato pulmonar es 5-6-8; el hígado es palpable y doloroso. El bazo es percutable; el punto vesicular negativo y el marco colónico doloroso también.

Los exámenes de laboratorio, indican:

Hematológico	Inicial	10 días después	29 días más tarde
Eritrocitos:	3.6 mill.	3.4 mill.	4 mill.
Leucocitos:	9.200	3.700	4.500
Segmentados	80	59	66
Linfocitos	16	36	28
Monocitos:	4	4	4
Eosinófilos:	0	0	2
Hemoglobina	10,8	10,8	11,8
Sedimentación:	37.	51.	40.

Orina: No hay dato patológico.

Sangre: Urea, glucosa y colesterol dentro de límites normales.

Pruebas funcionales hepáticas:

Bilirrubina Directa: 0,3. Indirecta: 0,5.

Hanger: negativo, Tinnol y Kunkel: negativos.

Tiempo de Protrombina: 15' B S F a los 45": 14%.

Latex + - - + Proteína C Reactiva + - - -. Células L E negativas. Examen electroforético de proteínas: el proteinograma (Fig. 1) dio los siguientes resultados:

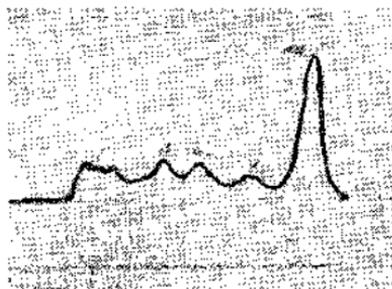


Fig. 1. Perfil del proteinograma electroforético.

COMPO- NENTE	AREA CM x $\frac{1}{10}$	PORCENTAJE		
		Promedio normal	Hallado	
Albúmina	68	56,7	41,2	
Globulinas	Alfa 1	17	4,0	10,3
	Alfa 2	21	10,4	12,7
	Beta	27	12,9	16,4
	Gama	32	16,0	19,4
TOTAL	165	100,0	100,0	

Electro-cardiograma: moderada taquicardia sinusal y signos de crecimiento ventricular izquierdo.

Biopsia hepática (Meningi): Datos citológicos normales en el espacio porta. Protoplasma del hepatocito claro, núcleo excéntrico, posiblemente con carga glugogénica. Impresiona como hepatopatía funcional.

Evolución de la enfermedad

Todo el episodio patológico que en esta vez, acusa la paciente, lo viene experimentando desde los tres años de edad, en que por primera vez, se inicia el cuadro que fue diagnosticado como Pseudismo, seguramente porque la zona geográfica en donde vivió la enferma estaba catalogada como endémica para esta parasitosis. A la edad de 10 años, de 17 y 23 lo sufre igualmente; a los 29 reinicia otro, pero con artralgias; el último es el descrito a la edad de 35 años. En cada ocasión ha recibido los más variados tratamientos; antiplásmicos, con antibióticos, etc., pero sin resultado.

En esta última ocasión, en nuestro servicio, luego de verificar los exámenes descritos y que incluía, un estudio bacteriológico de la orina (pielitis?) que resultó negativo, se instituye tratamiento con indometacina, que nos parece lógico por su cuadro artrálgico e infeccioso. El tratamiento no sólo remite la fiebre y los dolores, sino que mejora espectacularmente el estado general, disminuye la hepatomegalia y hace desaparecer la esplenomegalia. Pe-

ro el cuadro hematológico, especialmente la anemia no mejora completamente, ello constituye el interrogante, que nos conduce a este ensayo interpretativo.

DISCUSION

1º LOS HECHOS: La sintomatología evoca cuadros variados, como el paludismo, la pielitis o una sepsis, que obligan a una investigación aclaratoria. El hecho de su espectacular mejoría con el empleo de la indometacina, el resultado del estudio electrofóretico que plantea una inversión de globulina (58,8 gm. %) sobre albúminas (41,2 gm. %) plantea nuevas posibilidades diagnósticas y, para este fin, ordenamos así la sintomatología:

1.—Fiebre nocturna, con escalofrío y sudoración, además enfermedad periódica.

2.—Artralgias migratorias importantes.

3.—Hepatomegalia y esplenomegalia.

4.—Anemia ferropriva con sedimentación alta y sin leucopenia (consideramos la que se presentó, como secundaria a la medicación).

5.—Reacciones positivas del Látex y Proteína C reactiva. (Cultivo faríngeo negativo) Célula L E negativa.

6.—Inversión del índice albúmina-globulina. Retención significativa de BSG.

7.—Remisión de signos y síntomas con indometacina, con excepción de la anemia.

2º—POSIIBILIDADES: a) La más probable, la artritis reumatoidea, en

su forma clínica atípica⁸, esto es por su comienzo brusco, oligoarticular migratorio y en grandes articulaciones. Evolución en brotes separados por largos períodos de bienestar.

El cuadro humoral: anemia ferropérvica con sedimentación constantemente alta, con leucocitosis mínima inicial y neutrofilia; inversión de la relación albúmina-globulina, reacciones del látex y proteína C positivas, también inducen a aceptar este diagnóstico. Finalmente, la generosa respuesta a la indometacina parece ratificar lo anterior.

b) La presencia de la esplenomegalia en el abigarrado cuadro de la artritis reumatoidea, sugiere particularmente el síndrome de Felty, pero el caso no cursó con leucopenia desde su iniciación, ni se trató de un enfermo con grave estado general. Además el bazo disminuyó notablemente su volumen inicial, con el tratamiento.

c) Si el cuadro no es compatible con el síndrome de Felty, la esplenomegalia moderada debe ser asimilada a la que se encuentra en un 20% de los casos de artritis reumatoidea⁸. Concordante con este signo, hallamos hepatomegalia con ictericia, retención de BSF y sin cambios fundamentales en la estructura hepática y que correspondería también a alteraciones compatibles con una artritis reumatoidea.

3º— LA HEPATITIS REACTIVA. El proteinograma invertido depende más de una reacción sistémica y, los cambios nada característicos de la célula hepática encuadran con la llamada hepatitis reactiva no específica⁹, esto es producida por alteraciones infla-

matorias no específicas que respetan la arquitectura del lobulillo hepático y del espacio porta.

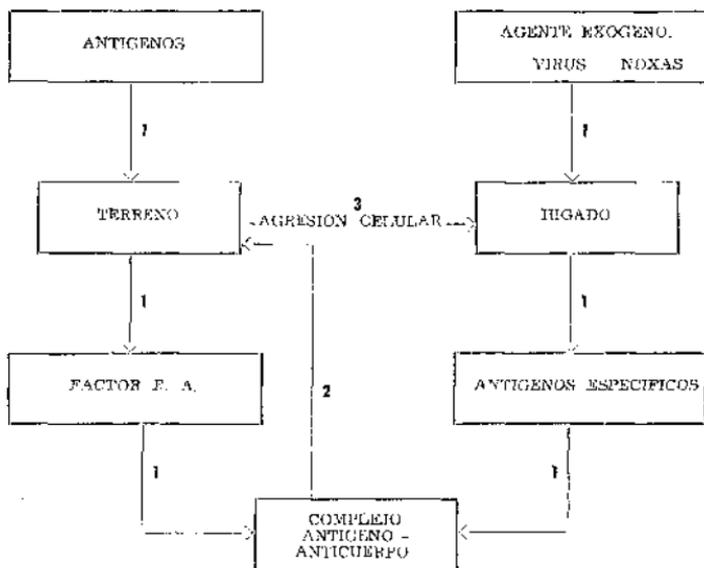
En 1957 Popper y Schaffner⁶ agruparon las alteraciones hepáticas inespecíficas producidas por una serie de padecimientos con el nombre genérico de "hepatitis reactiva inespecífica".

En esta entidad describen el espacio portal como asiento de leve infiltración mono y linfocitaria; las células hepáticas íntegras y con tendencia a su regeneración y sólo algunas con degeneración hidrópica; puede haber proliferación de las células de Kupffer. Investigadores mexicanos⁷ encontraron infiltración inflamatoria de tipo agudo en algunos espacios porta, mientras un gran número de casos observados tienen caracteres normales. Entre las alteraciones parenquimatosas describen el desorganización de las placas hepáticas, edema celular, signos de regeneración y anotan que su gravedad está en relación con el grado de infiltración inflamatoria parenquimatoso o también con el de estasis biliar.

En el aspecto etiológico figuran padecimientos del aparato digestivo: coleritis, úlcera péptica, colitis ulcerosa inespecífica; cuadros infecciosos que cursan con hiperpirexia, en el postoperatorio, parasitosis. Se citan enfermedades de colágeno como lupus eritematoso y artritis reumatoidea.

Pero la discusión nos conduce al tema central de nuestro ensayo: el papel patológico de los factores séricos.

La célula hepática puede verse solicitada patológicamente por procesos inflamatorios o degenerativos de varia-



1: Antígenos y sus respuestas celulares. 2: Complejo que irrita el mesénquima. 3: Factor de agresión contra el hígado.

Esquema limitado de Fedor y Paras. Modificado por el autor.

da indole o condición y en su evolución las lesiones pueden ser progresivas o versátiles. En el concepto de los hepatólogos y para hablar su lenguaje, la hepatitis crónica es la alteración evolutiva que entraña lesión de la célula noble y del espacio porta, tal como sucede con una hepatitis de origen viral por ejemplo. Pero afecciones del colágeno como las ya mencionadas que pueden dar origen a una hepatitis reactiva, pueden adoptar también la forma crónica⁵.

4º—FACTORES INMUNO SERICOS EN LA HEPATITIS: Las conclusiones de los autores que la han estudiado⁶ son las siguientes:

a) Cuanto más aumenta el nivel de gamma globulinas séricas, más aumenta la incidencia de factores que reaccionan frente a diferentes antígenos.

b) Entre los factores resultantes de esta reacción tenemos: el factor reumatoide, el de los anticuerpos antinucleares y antitiroglobulínicos.

c) En algunos casos la presencia de los anticuerpos se constatan, aún en ausencia de hipergammaglobulinemia, lo que significa que la función inmunológica no está siempre ligada al aumento de la gamma globulina.

d) En numerosas hepatitis crónicas aparece exclusivamente el factor reumatoide, mientras en otras son los anticuerpos antitiroglobulínicos o los antinucleares, los que aparecen.

e) El Factor R A, últimamente ha sido considerado como anticuerpo a la globulina gamma⁷, o sea anti-anticuer-

po o lo que da lo mismo, autoanticuerpo, que puede dar lugar con el antígeno circulante a reacciones. También se ha demostrado el factor R A en pacientes que casi no tienen manifestaciones ostensibles de artritis reumatoidea, por esta razón que su presencia es el trasunto de una característica familiar, genética.

f) La presencia del factor R A en enfermos hepáticos (hepatitis reactiva) podría constituir un índice del parentesco patogénico entre afecciones hepáticas y artritis reumatoidea, al menos en el plano serológico⁸.

5º.—PATOGENIA: Podemos señalar:

a) Hay la posibilidad que el factor reumatoide o inmunoglobulina se una a antígenos hepáticos que resultan del ataque celular y estos complejos antígeno-anticuerpo irritan al mesénquima, que en último término, llega a producir proliferación de capas celulares que liberan factores de agresión contra el propio hígado⁹.

b) Los factores inmuo-séricos perturbau al hígado, pero hay la posibilidad que lo hagan también al organismo entero.

c) Los datos serológicos permiten adelantar la hipótesis, de que hay un terreno predispuesto y el cual es precipitado por agentes exógenos o endógenos, hacia la reactividad del organismo. La perturbación inmunológica podría permanecer latente, sin manifestaciones clínicas hasta que aparezcan los factores que la desencadenan.

CONCLUSION

No nos referimos en el presente estudio a aquellos cuadros de hepatitis crónica que Mac Kay llama "hepatitis lúpida" y que cursan con gran hipergammaglobulinemia, aparición de células I. E. circulantes, notable infiltración lúpida del hígado (linfocitos y células plasmáticas) y con gran respuesta terapéutica a la cortisona⁷.

Nos referimos a un cuadro no típico de artritis reumatoidea que evoluciona por brotes, con hiperglobulinemia, sin infiltración lúpida en el hígado y con respuesta a la indometacina y no a la cortisona que no fue empleada. El estudio del hígado fue completado en vista de los signos clínicos y de laboratorio. La respuesta del histopatólogo nos hizo pensar en una hepatitis reactiva de Popper que cursa con déficit funcional, más que con daño celular.

A

RESUMEN

Se estudia un caso de Artritis Reumatoidea, en el cual aparecen factores séricos, que despiertan un mecanismo de auto-agresión inmunológica. Este factor se supone, que encierra una relación patogénica, de la misma con la hepatitis reactiva crónica.

No hay pruebas en favor del papel histotóxico sobre el hígado, hay tan sólo evidencias funcionales. La falta de un estudio con microscopía electrónica e histoquímica es evidente.

SUMMARY

A patient with rheumatoid arthritis was studied. Serum factors that appeared responsible for an immunological mechanism of auto-aggression were observed. It is supposed that these factors may have a pathogenetic relation with the chronic reactive hepatitis suffered by the patient.

It has not been possible to demonstrate the histotoxic effect on the liver; there were only functional evidences. Neither was possible electronic microscopy and histochemical studies.

BIBLIOGRAFIA

- 1 BEICKERT, A.—Posibilidades de Diagnóstico inmunológico en enfermedades hereditarias. *Práctica Internista*, 1967 Nº 2 Pág. 220 y 221.
- 2 CERVANTES, J. F. y Colaboradores. Hepatitis reactiva. *Revista de Gastroenterología de México*, 1966, Nº 183, Pág. 223 y 228.
- 3 FODOR, O.—PARAU, N. Les facteurs immunologiques non spécifiques dans L' Hépatite chronique. *Revue Internationale d'Hépatologie*, 1967 Nº 3, 589.
- 4 HIMPHEBY, J. H. White, R. G. *Immunología Médica* Toray 1964 — Pág. 447.
- 5 PEREZ VECOR y Col. "Enfermedades del Hígado". *El Alcega* 1961, Pág. 147-155, y 667.
- 6 POPPER H. and SCHAFFNER F. *Liver: Structure and Function* — McGraw-Hill — 1957. 892p. III.
- 7 POPPER H. and SCHAFFNER F.— *Progress in Pathology Hepatitis*. Ed. Científico Médica. 1963 Pág. 67.
- 8 VILLAMIL, M. y MANCINI, R. *Tejido Conectivo y Enfermedades del Colágeno*. L. E. Editores, Buenos Aires 1959, Pág. 181 y 185.