

III ESPONDILOARTROPATIAS SERONEGATIVAS

DR. FRANK C. ARNETT

Definición

Las espondiloartropatías son una familia de enfermedades inflamatorias relacionadas desde el punto de vista clínico, epidemiológico y genético, y que afectan principalmente las articulaciones de la columna y periféricas. Aunque en alguna ocasión se consideraron variantes de la artritis reumatoide, las espondiloartropatías tienen diferencias clínicas y patogénicas fundamentales en relación con la artritis reumatoide, por lo que en la actualidad se consideran entidades independientes [*ver tabla 1*]. El concepto de seronegativo se refiere a la ausencia uniforme de autoanticuerpos de IgM en suero dirigidos contra la IgG (factor reumatoide) en las espondiloartropatías. Otras características distintivas son las siguientes:

Tabla 1 Comparación entre la espondilitis anquilosante y la artritis reumatoide

	<i>Espondiloartropatías</i>	<i>Artritis reumatoide</i>
Distribución	Racial (más prevalente en la raza blanca)	Mundial
Prevalencia	1-2%	1-2%
Etiología	Genética y bacteriana	Genética y desconocida
Historia familiar positiva	Frecuente	Rara
Distribución por sexos	Se diagnostica con más frecuencia en varones	Más frecuente en mujeres
Edad al inicio	Incidencia máxima a los 20-30 años	Se afectan todas las edades, incidencia Máxima a los 30-50 años
Afección articular	Oligoartropatía, asimétrica, articulaciones grandes, más en las extremidades inferiores que en las superiores	Poliartritis, simétrica, articulaciones grandes y pequeñas, extremidades superiores e inferiores
Afección sacroilíaca	Sí	No
Afección espinal	Ascendente, todos los segmentos con fusión	Solo cervical, erosiones e inestabilidad
Nódulos subcutáneos	No	Sí
Insuficiencia aórtica	Sí	No
Afección ocular	Uveítis, conjuntivitis	Síndrome de sicca, escleritis, escleromalacia perforante
Afección pulmonar	Fibrosis pulmonar en los lóbulos superiores	Derrame pleural, fibrosis de lóbulos pulmonares inferiores, nódulos, síndrome de Caplan
Factor reumatoide	No	Sí
HLA-B27	Sí	No (distribución normal)
HLA-DR4	25% (distribución normal)	60-70%
Patología	Sinovitis y entesopatía	Sinovitis
Datos radiológicos	Artritis erosiva asimétrica y periostitis, formación de huesos nuevos, anquilosis, sacroilitis, espondilitis	Artritis erosiva simétrica con destrucción ósea

1. Se afectan las articulaciones sacroiliacas (sacroilitis), con frecuencia seguido de inflamación ascendente en la columna y fusión ósea (espondilitis).
2. Las articulaciones periféricas se afectan en forma típica con un patrón oligoarticular y asimétrico.
3. Existen sitios de inflamación de las inserciones ligamentarias al hueso (entesis), referidos como entesitis o entesopatía, además de la inflamación en las articulaciones sinoviales. La inflamación ocurre tanto a lo largo de la columna como cerca de articulaciones periféricas.
4. Existe inflamación de sitios extrarticulares, incluyendo el ojo, la válvula aórtica, el tubo digestivo, el sistema genitourinario y la piel.
5. La enfermedad suele iniciar a principios de la edad adulta.
6. Existe fuerte tendencia familiar y asociación genética con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27.
7. Ciertas bacterias tienen un papel patogénico importante.

SUBTIPOS CLINICOS

Las espondiloartropatías incluyen a la artritis prototipo de la columna, la espondilitis anquilosante, al síndrome de Reiter o artritis reactiva (términos usados como sinónimos), la artritis psoriásica, la artritis enteropática (aunada a colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), la espondiloartropatía juvenil (o espondilitis anquilosante juvenil) y padecimientos raros como la artritis asociada con acné (o síndrome SAPHO) y la enfermedad de Whipple. Las diversas espondiloartropatías suelen distinguirse una de otra por el patrón de afección articular y las características asociadas [*ver tabla 2*]. Sin embargo, algunos pacientes tienen manifestaciones clínicas que se superponen y dificultan la clasificación, y suelen designarse como con una espondiloartropatía indiferenciada. Debido a estos pacientes, el Grupo Europeo de Estudio de las Espondiloartropatías propuso criterios de clasificación para las espondiloartropatías que pueden ser útiles para el diagnóstico clínico y los estudios epidemiológicos.¹ Con base en estudios recientes que usaron estos criterios, la prevalencia de espondiloartropatías en general es de 1.9 por ciento en población caucásica,² semejante a la prevalencia de artritis reumatoide.

Tabla 2 Características de las espondiloartropatías seronegativas

	<i>Espondilitis Anquilosante</i>	<i>Síndrome de Reiter</i>	<i>Artropatía psoriásica</i>	<i>Artropatía enteropática</i>
Distribución por sexo	Hombre > mujer	Hombre > mujer	Mujer > hombre	Mujer = hombre
Edad de inicio (años)	>= 20	>= 20	Cualquier edad	Cualquier edad
Modo de inicio	Gradual	Súbito	Gradual	Periférico súbito Espinal gradual
Articulaciones periféricas	Con frecuencia miembros inferiores Asimétrica	Por lo general miembros inferiores Asimétrica	Miembros superior > inferior Asimétrica	Miembro inferior > superior Simétrica
Entesopatía	+	+	+	- Periférica + Espinal
Dolor en el talón	Ocasional	Frecuente	Ocasional	No frecuente
Afección de columna	+++ (siempre)	+(20%)	+(20%)	+(10%)
Simetría(sacroilitis y sindesmofitos)	+	+/-	+/-	+
Agregación familiar	++	+	++	++
HLA-B27 positivo	90%	63-75%	20% (50% con sacroilitis)	10% (50% con sacroilitis)
Riesgo para personas con HLA-B27 positivo	2% (20% con un familiar)	20% (cuando infectado)	-?	?
Uretritis	-	+	-	-
Afección de la piel	-	+	+++	+
Afección de mucosas	-	+	+++	+
Afección cardíaca	+	+	Raro	Raro
Autolimitado	-	+	-	++Periférica -Espinal

Patogenia

Las diversas espondiloartropatías parecen ser resultado de la interacción compleja entre factores genéticos y ambientales, de los cuáles solo se han identificado algunos.

FACTORES GENETICOS

La herencia tiene un papel importante en la predisposición. Los estudios familiares han demostrado que el 15 a 20 por ciento de los pacientes con espondilitis anquilosante tienen uno o más familiares de primer grado con la misma enfermedad. En las familias de algunos pacientes con espondilitis anquilosante existen familiares con otras espondiloartropatías u otros trastornos asociados, como uveítis, psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino. La concordancia para espondilitis anquilosante en gemelos monocigotos alcanza 63 a 75 por ciento, comparado con 13 a 23 por ciento en gemelos dicigotos.³ Los modelos genéticos en gemelos y familias indican que la espondilitis anquilosante se asocia con un patrón de herencia poligénico multiplicativo, y que el 97 por ciento de susceptibilidad a la enfermedad se atribuye a la genética.⁴ Estos mismos estudios sugieren que los factores ambientales que contribuyen al desarrollo de la enfermedad probablemente son ubicuos.^{3,5}

El HLA-B27 es el factor genético identificado hasta ahora con mayor asociación a las espondiloartropatías. Este gen está presente en el 90 por ciento de los pacientes con espondilitis anquilosante y confiere un riesgo relativo para la enfermedad mayor de 100, pero es menos frecuente en otras espondiloartropatías [ver tabla 2]. El HLA-B27 muestra asociación con la espondilitis anquilosante en familias y parece contribuir con el 16 a 50 por ciento del riesgo genético; en la mayoría de los casos parece indispensable para la expresión de la enfermedad.^{3,5} Otros alelos HLA, incluyendo el HLA-B60, el HLA-DR1 y el HLA-DR8, también parecen aumentar el riesgo de espondilitis anquilosante.⁶ Además, diferentes alelos predisponen a psoriasis y artritis psoriásica, incluyendo el HLA-B13, B17, Cw6, B38 y B39,⁷ pero los genes HLA parecen contribuir poco en la enfermedad inflamatoria del intestino. Las investigaciones actuales sobre el genoma humano han revelado otros loci no HLA asociados con psoriasis y enfermedad de Crohn que también pueden predisponer a la espondilitis anquilosante y otras espondiloartropatías.⁵

Las evidencias de laboratorio sugieren en forma intensa que el gen HLA-B27, per se, más que un locus asociado, participa en forma directa en la patogenia de la espondilitis anquilosante y la artritis reactiva. Las ratas transgénicas que expresan los genes del HLA-B27 humano y la β_2 -microglobulina desarrollan en forma espontánea colitis, artritis periférica y espinal, entesitis, lesiones de piel y uñas que recuerdan las de psoriasis e inflamación genitourinaria.⁸ Sin embargo, los compañeros de camada que se desarrollan en un ambiente libre de gérmenes no presentan la mayoría de estas manifestaciones. Estos datos enfatizan la importancia tanto del gen del HLA-B27 como de las bacterias intestinales en la patogenia⁹ y sugieren que los antibióticos (v.gr., sulfasalazina o tetraciclinas) pueden ser útiles en el

tratamiento de la artritis reactiva y la espondilitis anquilosante en humanos. El mecanismo por el que el HLA-B27 promueve la enfermedad se desconoce, pero las siguientes son las principales hipótesis: (1) el HLA-B27 es una molécula de clase I del complejo principal de histocompatibilidad que presenta un péptido propio o un péptido bacteriano artritogénico a las células T CD8⁺, lo que causa un ataque autoinmune a varias estructuras proopias,¹⁰ (2) se han encontrado secuencias de aminoácidos comunes al HLA-B27 y a las proteínas bacterianas que provocan una respuesta citotóxica o humoral al HLA-B27 (mimetismo molecular),¹¹ y (3) el HLA-B27, intra o extracelular, promueve la invasión, persistencia o diseminación bacteriana a las articulaciones y otras estructuras.^{12,13}

FACTORES AMBIENTALES

La artritis reactiva proporciona la evidencia más intensa de la patogenia bacteriana en las espondiloartropatías. Las infecciones enterales por *Shigella flexneri*, *Salmonella* (de varias especies), *Yersinia enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis* y *Campylobacter yeyuni* han sido implicadas como factores desencadenantes de la enfermedad en varias epidemias y en casos esporádicos, en especial en personas HLA-B27 positivas.¹⁴ En forma semejante, las infecciones por *Chlamydia trachomatis* adquiridas por vía sexual^{15,16} y quizá *Ureaplasma urealyticum* pueden causar artritis reactiva.¹⁷ La infección pulmonar con *C. pneumoniae* también ha sido implicada.¹⁸ Los pacientes con artritis reactiva crónica tienen anticuerpos IgA contra el microorganismo desencadenante, lo que sugiere una infección persistente en las mucosas.^{19,20} Además, las células T del líquido sinovial proliferan en forma específica cuando se enfrentan a la bacteria que desencadenó la artritis.²¹ Sin embargo, no existen evidencias de que estos mismos microorganismos causen espondilitis anquilosante u otras espondiloartropatías.²² La flora intestinal normal puede implicarse con más frecuencia en espondilitis anquilosante, por ejemplo especies de Bacteroides, según lo sugieren estudios de ratas transgénicas HLA-B27²³ y una alta frecuencia de focos de inflamación intestinal asintomática en pacientes con espondilitis anquilosante o artritis reactiva.²⁴

Patología

La inflamación crónica e inespecífica con células mononucleares caracteriza a la artritis tanto periférica como axial de los pacientes con espondiloartropatías.^{25,26} Las células T CD4⁺ cooperadoras y las células T CD8⁺ supresoras-citotóxicas parecen existir en las mismas cantidades. Se ha encontrado una alta concentración de la citocina inflamatoria factor de necrosis tumoral-alfa (FNT-alfa) en los infiltrados celulares densos en las porciones sinoviales de las articulaciones sacroiliacas.²⁵ En la espondilitis anquilosante la tendencia observada de osificación ligamentosa, entesopatía y formación diseminada de hueso nuevo se asocia con el hallazgo de factor transformador de crecimiento-β (FTC-β) cerca de estos sitios.²⁵ El FTC-β es una citocina de reparación que estimula la formación de matriz de tejido conectivo.

Los estudios de líquidos y tejidos sinoviales afectados por la artritis reactiva, considerados antes estériles, han revelado la presencia de antígenos bacterianos intracelulares de cada uno de los

microrganismos causales conocidos.²⁷ Aún más, con microscopía electrónica y reacción en cadena de la polimerasa se ha detectado *C. trachomatis* viva aunque latente en macrófagos y fibroblastos sinoviales incluso después de muchos años de la enfermedad.²⁸ Aún no es claro si los patógenos enterales que causan la artritis reactiva son viables.²⁷ Es difícil obtener tejido de articulaciones espinales de pacientes con espondilitis anquilosante. Algunos estudios de biopsias de articulación sacroiliaca no han revelado antígenos bacterianos.²⁹

Espondilitis anquilosante

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de la espondilitis anquilosante es paralela a la frecuencia del HLA-B27 en diferentes poblaciones. El HLA-B27 se presenta en el 7 a 9 por ciento de la población caucásica, y la prevalencia de la enfermedad es de alrededor de 0.2 a 0.9 por ciento.² Un estudio de Noruega, en donde la frecuencia del HLA-B27 es del doble comparado a la de la población blanca en los Estados Unidos y el Reino Unido, encontró que ocurría espondilitis anquilosante en el 1.9 a 2.2 por ciento de los varones y 0.3 a 0.6 por ciento de las mujeres.³⁰ La enfermedad es muy rara en población africana y japonesa, en las que el HLA-B27 se encuentra con menor frecuencia. Sin embargo, la espondilitis anquilosante es común en ciertos grupos americanos nativos, como los indios Haida y Pima, que tienen alta frecuencia de HLA-B27.³⁰

En cohortes aleatorias de poblaciones caucásicas con HLA-B27, alrededor del 2 al 6 por ciento desarrollan espondilitis anquilosante. Entre los familiares HLA-B27 positivos de los pacientes con espondilitis anquilosante, el 20 a 30 por ciento tiene riesgo de la enfermedad.³¹ No existen cálculos semejantes en otros grupos étnicos, pero los resultados pueden diferir porque se han encontrado 11 subtipos moleculares de HLA-B27 con diferente distribución entre las diversas poblaciones.³² El HLA-B*2705, seguido en frecuencia por el HLA-B*2702, se encuentra principalmente en blancos; el HLA-B*2704 se encuentra en chinos y el HLA-B*2703 en africanos. La mayoría de los subtipos HLA-B27 parecen predisponer a la espondilitis anquilosante, con la posible excepción del HLA-B*2706 que ocurre en indonesios y tailandeses y el HLA-B*2709 encontrado en sardos.

La espondilitis anquilosante se consideró en alguna ocasión casi exclusiva del sexo masculino, pero estudios recientes sugieren una distribución más uniforme por género (la relación hombre a mujer es de 3:1).³³ La enfermedad puede diagnosticarse con menos frecuencia y más tardíamente en mujeres porque los médicos la consideran aún como un padecimiento de hombres. Algunos estudios sugieren que las mujeres pueden tener una afección más leve, con afección espinal menos progresiva y artritis más periférica. Otros estudios indican que el patrón global de la enfermedad es semejante en varones y mujeres.

El padecimiento inicia en forma típica entre los 16 y los 30 años de edad, alcanzando un máximo alrededor de los 24 y ocurriendo muy rara vez en pacientes mayores de 40 años. Los pacientes inician

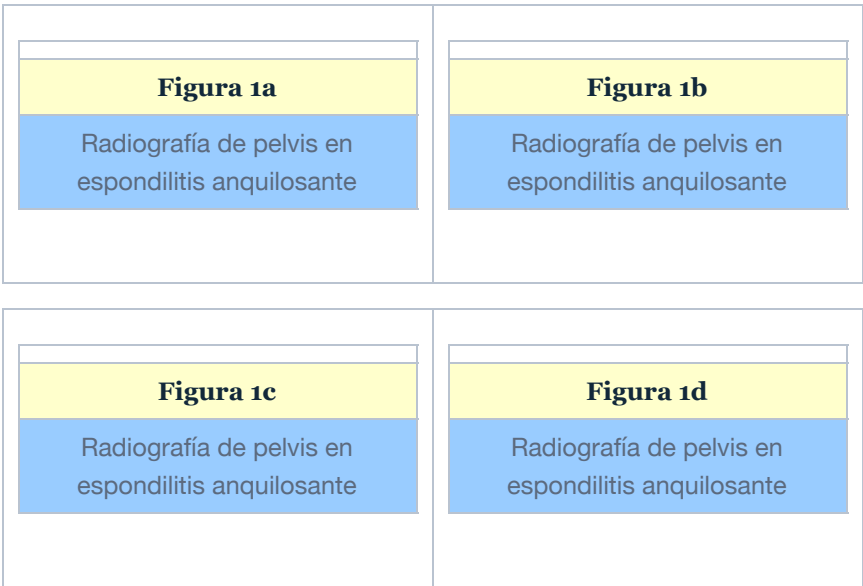
antes de los 16 años de edad en alrededor del 10 a 20 porciento de los casos en los Estados Unidos y Europa, pero es más común (54 porciento) en países en desarrollo, lo que sugiere una exposición más temprana a los factores ambientales desencadenantes.³⁴

DIAGNOSTICO

Los criterios modificados de Nueva York³⁵ son los empleados en la actualidad para clasificar la espondilitis anquilosante; un paciente debe tener uno o más de los siguientes criterios:

- 1. Dolor lumbar de por lo menos 3 meses de duración que se alivia por el ejercicio y no por el reposo.
- 2. Limitación al movimiento de la columna lumbar.
- 3. Menor expansión torácica en relación con los valores normales para edad y sexo.

Además, el paciente debe tener evidencia radiográfica definitiva de sacroilitis (i.e., grado II a IV bilateral o grado III o IV unilateral) [*ver figura 1*].



Un enfoque más simple para el diagnóstico es aceptar la sacroilitis sintomática como una definición adecuada. La sacroilitis definida radiológicamente debe ser definitiva (cambios grado III o IV) [*ver figura 1*] de preferencia bilateral. Además, el paciente no debe tener otras enfermedades que puedan causar sacroilitis (i.e., artritis reactiva, psoriasis o enfermedad inflamatoria del intestino).

Presentación clínica

La lumbalgia y la rigidez son los síntomas habituales de la espondilitis anquilosante. Debido a que la lumbalgia es una molestia tan común en la población general y ya que sus causas son muchísimas, ciertas

características sugieren en forma específica lumbalgia inflamatoria:³⁶

1. Inicio en una persona menor de 40 años.
2. Inicio insidioso más que súbito.
3. Persistencia de los síntomas de lumbalgia por 3 meses o más.
4. Empeoramiento de la lumbalgia o rigidez con la inactividad.
5. Cese de la lumbalgia o rigidez con el ejercicio.

Algunos pacientes describen dolor en glúteos que suele alternar de un lado a otro y en ocasiones irradia hacia la región posterior de la pierna, que es indicativo de afección de la articulación sacroiliaca. Otros pacientes presentan artritis periférica, típicamente monoarticular u oligoarticular, que afecta las articulaciones de las extremidades inferiores, con frecuencia la rodilla. Con frecuencia es útil preguntar con cuidado sobre síntomas musculoesqueléticos sutiles. La historia previa de uveítis o la existencia de familiares con datos de espondiloartropatías sugieren también en forma intensa la enfermedad. Sin embargo, la evidencia radiológica de sacroilitis en cualquiera de estas presentaciones clínicas es esencial para confirmar el diagnóstico [*ver adelante*, Datos radiográficos]. En los pacientes con sacroiliacas normales la presencia de HLA-B27 es un dato muy sugestivo, pero no evidencia definitiva de la enfermedad.³⁷ Los estudios de seguimiento de pacientes en los que se sospechó el diagnóstico por el cuadro clínico y el HLA-B27 positivo, mostraron desarrollo gradual de alteraciones en las articulaciones sacroiliacas, que en ocasiones tardaron hasta 10 años.³⁸

La espondilitis anquilosante de inicio juvenil se presenta como oligoartritis periférica, con frecuencia con entesopatía y pocas veces con síntomas espinales.³⁴ Estos pacientes pueden diagnosticarse en forma equívoca como con artritis reumatoide juvenil [*ver adelante*, Espondiloartropatía juvenil]. La afección espinal suele aparecer en etapas más tardías al inicio de la edad adulta.

Examen físico

El examen de la espalda puede ser relativamente normal a principios de la enfermedad. Las articulaciones sacroiliacas suelen ser dolorosas cuando se palpan o presionan. Cuando la enfermedad avanza hacia la columna lumbar se pierde la curva lordótica normal y existe espasmo marcado de los músculos paravertebrales. Se limita la flexión anterior, que se mide por la prueba de Schober. En esta maniobra se pintan dos puntos con el paciente en posición de pie, uno en la región L5-S1 y otro 10 cm por arriba del punto anterior. Con la flexión normal, la distancia entre estos dos puntos aumenta 4 a 6 cm, pero cuando la espina lumbar se fusiona puede existir muy poco incremento o nulo en la distancia entre los dos puntos. La flexión lateral y la extensión también suelen estar limitadas.

La afección de la columna torácica causa una xifosis dorsal exagerada, con la fusión de las articulaciones costovertebrales la expansión torácica, medida de modo circunferencial en el cuarto espacio intercostal desde una espiración máxima a una inspiración máxima, se reduce a 2.5 cm o menos. Cuando la enfermedad asciende hacia el cuello y causa fusión se pierde la lordosis cervical y puede ocurrir una deformidad fija en flexión. El resultado neto de la fusión espinal suele ser una persona inclinada hacia adelante, con el cuello inmóvil y flexionado, y que tiene dificultad para mirar hacia el frente.

Ocurre artritis periférica, en especial de caderas, hombros y rodillas, en alrededor del 30 por ciento de los pacientes con espondilitis anquilosante, lo que aumenta la incapacidad. Las entesopatías periféricas pueden incluir tendinitis aquilea, fascitis plantar o costocondritis.

Datos de laboratorio

El antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 está presente en más del 90 por ciento de los casos. Sin embargo, pocas veces está indicado investigar este antígeno en el paciente individual, y la prueba solo se realiza en casos atípicos cuando la sospecha clínica es alta pero no existen datos más definitivos, como sacroilitis por radiografía.³⁷ Los pacientes HLA-B27 positivos y negativos tienen patrones semejantes y severidad de la artritis parecida, pero los últimos inician a edad más avanzada, tienen historia familiar negativa de espondilitis y con poca frecuencia desarrollan uveítis o complicaciones cardíacas. El antígeno HLA-B27 se encuentra con menos frecuencia (50 por ciento) en los pacientes con espondilitis anquilosante que tienen ascendencia africana.

Ocurre elevación de la velocidad de sedimentación globular en muchos pacientes, pero ésta puede ser normal pesar de una enfermedad severa. Con frecuencia se elevan los niveles séricos de IgA. Algunos pacientes tienen anemia normocítica normocrómica por inflamación crónica y la cuenta de plaquetas puede ser alta.

Datos radiográficos

La sacroilitis bilateral es el dato más específico que apoya el diagnóstico de espondilitis anquilosante, y es imperativa la interpretación meticulosa de las radiografías. Se ha elaborado y probado un sistema de estadificación que evalúa cada articulación sacroiliaca en busca de esclerosis ósea, borramiento o erosión de los márgenes articulares y fusión³⁵ [ver figura 1]. El grado 0 es normal, el I es sospechoso pero no definitivo, el grado II muestra esclerosis en ambos lados de la articulación y es incluso más sospechoso cuando es bilateral, pero debe interpretarse con cuidado, los grados III y IV son definitivos. Otra entidad radiográfica, la osteítis condensans ilii, presenta esclerosis del lado iliaco de ambas articulaciones sacroiliacas y se encuentra en mujeres que han tenido hijos, pudiendo malinterpretarse como sacroilitis o viceversa. Aunque los gamagramas cuantitativos, la tomografía computada y la resonancia magnética han sugerido ser métodos diagnósticos superiores,³⁹ las placas radiográficas simples bien tomadas de articulaciones sacroiliacas (vistas de Ferguson u oblicua) suelen ser adecuadas.

Los cambios radiográficos tempranos de la columna consisten en encuadramiento del borde anterior normalmente cóncavo de los cuerpos vertebrales [ver figura 2]. Este fenómeno es causado por inflamación y erosión ósea en el sitio de inserción (entesitis) de las fibras externas del anillo fibroso. Los cambios posteriores son osificación de los ligamentos, que se observan en las radiografías como puentes de sindesmofitos en cuerpos vertebrales adyacentes [ver figura 3] y que producen la clásica espina en caña de bambú [ver figura 4]. Las articulaciones zigapofisiarias se fusionan en un hueso sólido. Por último, puede ocurrir osteoporosis difusa, lo que aumenta la susceptibilidad de la columna a fracturas. La fusión ósea a través de los espacios articulares de las articulaciones periféricas afectadas en la espondilitis anquilosante puede ser el cambio radiográficos más característico.

Figura 2 Espondilitis anquilosante temprana	Figura 3 Progresión radiográfica de la espondilitis anquilosante	Figura 4 Espina de bambú clásica
---	--	--

Se observan cambios semejantes en la columna en la espondilitis anquilosante primaria y en las espondilitis asociadas con enfermedad inflamatoria del intestino. En la espondilitis asociada con artritis reactiva y artritis psoriásica la sacroilitis y los sindesmofitos tienden a ser asimétricos.⁴⁰ Otra enfermedad que puede simular espondilitis anquilosante es la hiperostosis idiopática esquelética difusa (DISH).⁴¹ Este padecimiento, que ocurre en personas de edad media y ancianos, sobre todo varones, se caracteriza por sindesmofitos grandes y sueltos que limitan el movimiento de la columna. Sin embargo, no se encuentra sacroilitis ni existe asociación con el HLA-B27.

Manifestaciones extrarticulares

Diversas características extraesqueléticas pueden complicar el curso de la espondilitis anquilosante y contribuir a la morbilidad y mortalidad.

Afección ocular La uveítis anterior aguda, que ocurre en forma episódica y afecta un ojo a la vez, se presenta en el 25 por ciento de los pacientes. El dolor agudo, la hiperemia y la fotofobia suelen ser los síntomas habituales y es indispensable referir de inmediato al paciente a un oftalmólogo para tratamiento. La uveítis no correlaciona con la actividad o severidad de la artritis y muestra una intensa asociación con el HLA-B27, incluso en pacientes sin espondiloartropatías.⁴²

Enfermedad cardiovascular Una lesión fibrosa, que endurece la válvula aórtica y la raíz proximal, suele extenderse hacia el sistema de conducción y causa insuficiencia aórtica, bloqueo aurículoventricular, o ambos, en el 2 a 10 por ciento de los pacientes con espondilitis anquilosante, ocurriendo con una frecuencia similar en la artritis reactiva.⁴³ En casos raros puede ocurrir también

insuficiencia mitral. Un estudio reciente⁴³ enfatiza la alta prevalencia de espondiloartropatía subyacente, con frecuencia no diagnosticada, en varones que requieren marcapasos cardíacos por bradiarritmias. Además, este estudio reveló la intensa asociación de la combinación clínica de insuficiencia aórtica aislada y bloqueo cardíaco con el HLA-B27, con o sin artritis aparente. Se ha descrito enfermedad cardíaca fulminante, que típicamente aparece muchos años después del inicio, pero incluso en forma ocasional en enfermedad muy temprana. La ecocardiografía puede detectar alteraciones cardíacas en algunos pacientes sin signos clínicos. No se conoce ningún tratamiento para prevenir la progresión de la cardiopatía espondilítica, la mayoría de los pacientes requieren marcapasos cardíacos, sustitución de la válvula aórtica o ambos.

Enfermedad pulmonar A pesar de la restricción del movimiento de la pared torácica por la fusión articular, la función respiratoria se conserva en la mayoría de los pacientes debido a una buena función del diafragma. Sin embargo, la deformidad xifótica severa puede comprometer la respiración. Alrededor del 1 por ciento de los pacientes con espondilitis anquilosante, casi siempre severa, desarrollan fibrosis en los campos pulmonares superiores, que puede simular una tuberculosis. Puede ocurrir cavitación y complicarse con infección por *Aspergillus*. La tos, la disnea e incluso la hemoptisis son síntomas típicos y el tratamiento disponible en la actualidad suele ser poco satisfactorio.

Enfermedad renal La función renal suele ser normal. La aparición de proteinuria con o sin síndrome nefrótico suele indicar amiloidosis complicante o nefropatía por IgA. Ocurre amiloidosis secundaria en alrededor del 7 por ciento de los casos, y puede diagnosticarse con biopsia del tejido graso abdominal o rectal.⁴⁴ No existe tratamiento establecido, pero puede ser adecuado intentar con colchicina en dosis bajas.

La nefropatía por IgA se detecta cada vez más y correlaciona con los niveles altos de IgA en suero. La función renal puede disminuir, pero los episodios casi siempre son autolimitados.

Enfermedad neurológica Una causa importante de morbilidad en la espondilitis anquilosante son las fracturas de la columna, con compresión de la médula que ocurre incluso con traumatismos al parecer leves.⁴⁵ La columna cervical rígida y osteoporótica es más susceptible de sufrir fracturas, por lo general a nivel de C6 y C7. Siempre está justificado mantener un alto grado de sospecha de fracturas en los pacientes con dolor espinal localizado, incluso cuando las radiografías simples no revelan una alteración aguda; suele ser necesario realizar una TC.

En pocos casos ocurre síndrome de cola de caballo, por lo general por aracnoiditis alrededor de los nervios sacros que origina debilidad progresiva de miembros inferiores, parestesias y disfunción de esfínteres.

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO

El diagnóstico y tratamiento tempranos de la espondilitis anquilosante parece mejorar la evolución

funcional, pero no es claro si algún medicamento modifica la patología de la enfermedad. Los objetivos del tratamiento consisten en aliviar el dolor, disminuir la inflamación y mantener una buena postura y función espinal.

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) alivian los síntomas inflamatorios de dolor y rigidez y permiten a los pacientes realizar un programa de ejercicios apropiados. Ciertos AINE son más eficaces que otros como tratamiento de las espondiloartropatías. La indometacina, en dosis de 25 a 50 mg tres veces al día o una preparación de liberación prolongada de 75 mg cada 12 horas, suele ser el AINE más eficaz. Los efectos adversos posibles son cefalea, mareo, depresión y alucinaciones, que ocurren con menos frecuencia con otro ácido indolacético, el tolmetin, que se administra en dosis de 400 a 600 mg tres veces al día. El piroxicam, 20 mg por día, o el diclofenaco, 75 mg dos veces al día, puede ser eficaz en algunos pacientes. La fenilbutazona, 100 a 200 mg dos veces al día, es un medicamento muy eficaz para esta enfermedad y antes fue empleada con gran frecuencia. Sus efectos adversos potencialmente letales (v.gr., agranulocitosis y anemia aplásica) que son especialmente riesgosos en ancianos, junto con la disponibilidad de muchos nuevos AINE, han ocasionado el abandono gradual de la fenilbutazona. Para pacientes con enfermedad severa que no responde a otros AINE la fenilbutazona puede aún ser útil, aunque debe administrarse solo con el consentimiento informado del paciente y vigilando de cerca la función hematológica.

La intolerancia gastrointestinal de los AINE puede manifestarse como náusea, molestia gástrica, diarrea o, en casos más serios, hemorragia o perforación intestinal. El uso concomitante de un agente gastroprotector, como misoprostol o un inhibidor de la bomba de protones, puede disminuir en forma significativa la toxicidad gastrointestinal en pacientes tratados con AINE. Estos medicamentos disminuyen también la capacidad tubular renal de secretar potasio y pueden causar reducción súbita en la función renal cuando se usan en pacientes con enfermedad o hipoperfusión renal previas por volumen circulatorio insuficiente. Por lo tanto, debido a que los pacientes con espondilitis anquilosante probablemente recibirán AINE por muchos años, el médico debe vigilar con cuidado el daño renal y gastrointestinal.

Puede ser necesario usar dosis bajas de esteroides (v.gr., prednisona 5 a 10 mg por día) para controlar la inflamación en algunos pacientes con enfermedad muy activa, aunque este medicamento debe usarse lo menos posible porque promueve la osteoporosis. La inyección de esteroides de depósito en las articulaciones periféricas afectadas también es útil.

La sulfasalazina, 2 a 3 g al día en dos dosis divididas, ha demostrado en varios estudios controlados con placebo ser eficaz a largo plazo para la espondilitis anquilosante, así como para otras espondiloartropatías.⁴⁶ La molécula responsable de su eficacia es la sulfapiridina, más que el salicilato; sin embargo, no es claro si la eficacia se debe a las propiedades antimicrobianas o de otro tipo del fármaco.⁴⁷ Otros agentes de acción prolongada usados para tratar la artritis reumatoide, incluyendo las sales de oro, la penicilamina y la hidroxicloroquina, no son eficaces en la espondilitis anquilosante. El metotrexate requiere de más estudios. En alguna ocasión se usó con éxito radioterapia aplicada a la

columna, que no se recomienda ya por el riesgo de neoplasias subsecuentes.

Todos los pacientes con espondilitis anquilosante deben ser informados sobre la posibilidad de deformación espinal y como prevenirlas. Debe enfatizarse la necesidad de una buena postura. Se recomienda también usar un colchón firme y evitar al máximo el uso de almohadas. Debe prescribirse un programa de ejercicio para extensión de la columna y de rangos de movimiento para las articulaciones periféricas, junto con hidroterapia. La natación es una forma muy eficaz de lograr estos objetivos.

Algunos pacientes que desarrollan afección de cadera, una causa importante de incapacidad, se benefician mucho de la colocación de una prótesis. En algunos centros médicos pueden realizarse osteotomías en cuña para la xifosis espinal severa. El tratamiento de las fracturas espinales es motivo de controversia. El embarazo no parece afectar en forma significativa la espondilitis anquilosante.

El pronóstico de los pacientes individuales suele ser difícil de establecer. Se ha asociado peor pronóstico con la edad temprana de inicio y la afección de cadera.⁴⁸ La evolución de la enfermedad en sus primeros 10 años parece predecir su curso y evolución funcional futuros. A pesar de que sea una enfermedad duradera y severa, la espondilitis anquilosante con frecuencia no afecta la capacidad laboral del paciente.⁴⁹ La mortalidad por la enfermedad es poco frecuente, pero puede deberse a complicaciones cardíacas, neurológicas o amiloidosis.

Síndrome de Reiter (artritis reactiva)

El síndrome de Reiter, denominado en la actualidad con frecuencia artritis reactiva, fue descrito en forma original como una triada consistente en uretritis no gonocócica, conjuntivitis y artritis. En la actualidad se sabe que la mayoría de los pacientes presentan solo artritis y no evidencia clínica de uretritis o conjuntivitis.⁵⁰ El concepto de artritis reactiva surgió de observaciones de que la enfermedad se presentaba después de ciertas infecciones enterales (forma epidémica o posentérica) y de adquisición sexual (forma endémica o posvenérea)^{14,15} [*ver adelante*, Patogenia, Factores ambientales] pero los cultivos bacterianos eran negativos. Posteriormente se encontró que ciertos antígenos bacterianos, si no los microorganismos viables, existen en las articulaciones de los pacientes afectados²⁷ [*ver adelante*, Patología]. En forma semejante a la espondilitis anquilosante, la artritis reactiva puede complicarse con sacroilitis, espondilitis, uveítis y lesiones cardíacas, y también se asocia en forma estrecha con el HLA-B27 [*ver tabla 2*].

EPIDEMIOLOGIA

Es probable que la artritis reactiva tenga distribución mundial, pero la mayoría de los estudios clínicos provienen de Europa y de los Estados Unidos. La prevalencia de la enfermedad es difícil de definir porque cambia con el tiempo, dependiendo del comportamiento sexual y de la prevalencia de patógenos enterales en las diferentes poblaciones.⁵¹ En Rochester, Minnesota se calculó una incidencia de 0.035 por ciento en varones menores de 50 años de 1950 a 1980;⁵² sin embargo se han reportado tasas 10 a 20

veces más alta entre varones homosexuales⁵³ y en ciertos nativos americanos con frecuencias de HLA-B27 alto (30 a 40 porciento) y exposición endémica a patógenos enterales y virales.

La artritis reactiva, quizá en su forma posvenérea, es la causa más común de artritis inflamatoria en varones jóvenes.⁵⁰ La enfermedad se detecta en mujeres con mucho menos frecuencia y por motivos no claros porque la relación entre hombres y mujeres afectados después de una epidemia de gastroenteritis típicamente es de 1:1 y, en general, llega a ser de 1 a 2 porciento en las personas infectadas con cualquiera de los patógenos desencadenantes.¹⁴

Se encuentra HLA-B27 en el 63 a 75 porciento de los pacientes con ambas formas de artritis reactiva, y este marcador confiere un riesgo relativo de alrededor de 37. De las personas con HLA-B27 que se infectan con una bacteria causal, alrededor del 20 porciento desarrolla una artritis reactiva.

DIAGNOSTICO

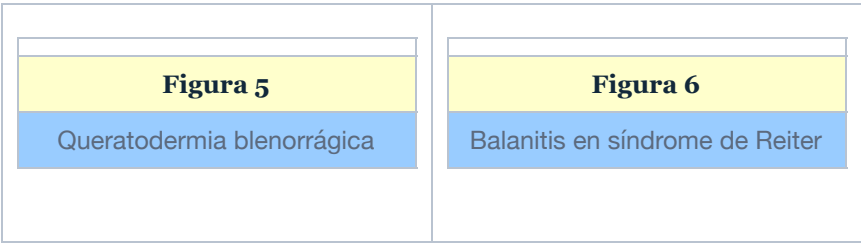
Cuadro clínico

La artritis reactiva se desarrolla típicamente 10 a 30 días después de un episodio de gastroenteritis o exposición sexual a un patógeno venéreo; sin embargo algunos pacientes niegan este antecedente. Los episodios de uretritis o conjuntivitis pueden haber sido muy leves y temporales o pasar desapercibidos. Por lo tanto, la detección de cualquier patrón de afección musculoesquelética, así como de varias otras manifestaciones cutáneas, es importante para establecer el diagnóstico correcto.

La artritis suele ser oligoarticular y asimétrica, afectando en forma predominante las articulaciones de las extremidades inferiores, con más frecuencia las rodillas, tobillos y pies. Con frecuencia ocurre edema doloroso de todo el dedo (dactilitis o dedo en salchicha). El dolor en el tobillo por tendinitis aquilea, fascitis plantar o ambas, refleja los sitios más comunes de entesis, sin embargo también es frecuente el dolor enteropático en otros sitios. El 60 porciento de los pacientes refiere lumbalgia y el 20 porciento desarrolla sacroilitis radiográfica. Ocurre espondilitis ascendente en el 10 a 12 porciento de los pacientes.

En más del 50 porciento de los pacientes se encuentran alteraciones mucocutáneas, por lo general en etapas tempranas de la enfermedad. La queratodermia blenorragica es una erupción papuloescamosa de la piel que inicia en las plantas o palmas en forma de excrecencias no dolorosas ni pruriginosas que recuerdan conchas de moluscos [*ver figura 5*]. Con el tiempo las lesiones evolucionan para formar placas descamativas que pueden coalescer en una dermatitis exfoliativa más generalizada. La queratodermia blenorragica es clínica e histopatológicamente igual que la psoriasis pustular. Una erupción descamativa semejante y circunscrita al glande en el varón se denomina balanitis circinada. La balanitis circinada en el varón no circuncidado se caracteriza por úlceras poco profundas que pueden pasar desapercibidas a menos que se retraiga el prepucio [*ver figura 6*]. Por último, pueden encontrarse úlceras orales no dolorosas semejantes en la lengua o el paladar. Las uñas pueden ser hiperqueratósicas, gruesas y deformes, pero no existe el puntilleo característico de la psoriasis [*ver figura 6*]. Es importante buscar

todas estas lesiones, que con frecuencia son asintomáticas pero muy discriminativas y que pueden permitir establecer el diagnóstico.



Algunos pacientes sufren fiebre de bajo grado o alta al inicio de la enfermedad, con malestar o incluso postración y pérdida significativa de peso. Ocurre uveítis anterior en alrededor del 20 por ciento de los casos, que es más bilateral que en la espondilitis anquilosante. En la fase aguda o en los pacientes con evolución crónica puede presentarse bradiarritmia cardíaca, insuficiencia aórtica o ambas.⁴³ Los enfermos con artritis reactiva que son HLA-B27 positivos tienen más riesgo de desarrollar sacroilitis y espondilitis, así como uveítis, lesión cardíaca y sufrir una evolución prolongada.

La artritis reactiva se ha descrito con frecuencia en pacientes con infección por VIH, y la enfermedad articular y cutánea puede ser más severa de lo habitual en estas personas.⁵⁴ En la actualidad se cree que esta asociación se debe a la adquisición sexual de patógenos enterales y venéreos comunes a ambas enfermedades.⁵³

Evaluación de laboratorio

Las pruebas de pacientes con artritis reactiva suelen mostrar leucocitosis moderada, trombocitosis y anemia, junto con elevación de la velocidad de sedimentación globular, que refleja inflamación sistémica. El examen de líquido sinovial muestra cambios inflamatorios con pobre coágulo de mucina y leucocitosis, pero contrario a la artritis séptica, el nivel de glucosa no es bajo y los cultivos bacterianos son negativos. Se ha usado la RCP del líquido sinovial o de biopsias de tejidos para detectar con éxito ADN o ARN específico bacteriano en laboratorios de investigación, y pronto se contará con esta prueba en la clínica.⁵⁵ Deben determinarse cultivos o sondas moleculares para *C. trachomatis* en los pacientes con exposición venérea, síntomas genitourinarios o ambos. Al mismo tiempo deben realizarse estudios en busca de gonorrea, sífilis y VIH. En los pacientes con síntomas gastrointestinales previos los coprocultivos en busca del organismo desencadenante suelen ser negativos para el momento en que comienzan los síntomas articulares. Las pruebas serológicas para *Salmonella* y otros patógenos enterales no suelen ser confiables, aunque pueden ser útiles en algunos casos.

Datos radiográficos

Las radiografías no tienen valor diagnóstico en las fases tempranas de la enfermedad. Sin embargo, después de varios meses de síntomas articulares o entesopáticos persistentes, pueden mostrar periostitis

y anquilosis ósea características. Los pacientes con dolor crónico en el talón pueden tener una reacción perióstica difusa o formación de espolones en el tendón de Aquiles o en las inserciones del tendón plantar. Pueden observarse cambios radiográficos semejantes a lo largo de los huesos metatarsianos o de las falanges en los pies y puede existir fusión ósea a través de las articulaciones. La sacroilitis, cuando está presente, suele ser más unilateral que bilateral y pueden observarse grandes sindesmofitos asimétricos en la columna lumbar.⁴⁰

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO

La artritis reactiva tiene un curso autolimitado en la mayoría de los pacientes, durando 4 a 12 meses, aunque pueden persistir algunos síntomas musculoesqueléticos residuales por años.⁵⁶ Alrededor del 15 al 30 por ciento de los pacientes sufren incapacidad permanente. Las recaídas no son raras y no es claro si resultan de infección repetida u otros mecanismos endógenos. Los mismos AINE usados en la espondilitis anquilosante [*ver antes*, Espondilitis anquilosante, Tratamiento y pronóstico] suelen ser eficaces para disminuir los síntomas articulares inflamatorios. Algunos pacientes con enfermedad muy activa pueden requerir cursos cortos de esteroides sistémicos en dosis bajas o inyecciones intrarticulares de esteroides.

El tratamiento temprano de las infecciones genitourinarias con antibióticos apropiados (tetraciclinas o eritromicina) ha demostrado reducir la posibilidad de artritis reactiva subsecuente;⁵⁷ sin embargo, incluso el uso temprano de antibióticos en pacientes con gastroenteritis no parece prevenir la artritis reactiva.⁵⁸ Un estudio ciego controlado con placebo de tetraciclina en artritis reactiva demostró que la duración de la enfermedad se acortaba solo en los pacientes que tenían enfermedad inducida por *Chlamydia*.⁵⁹ Otro estudio de 3 meses de duración de ciprofloxacina en la artritis reactiva crónica fue sugestivo pero no definitivo de eficacia.⁶⁰ La sulfasalazina, en dosis semejantes a las empleadas en espondilitis anquilosante, también ha demostrado ser eficaz en todas las espondiloartropatías en estudios controlados.⁴⁶ Aún debe probarse si cualquiera de estos antibióticos cambia la historia natural de la enfermedad. Por último, los pacientes con enfermedad activa persistente a pesar de los AINE y los antibióticos pueden responder a agentes inmunosupresores como metotrexate o azatioprina; sin embargo, los pacientes VIH positivos no debe recibir estos medicamentos.⁵⁴ Es importante el tratamiento físico para mantener la movilidad articular y prevenir la incapacidad.

Artritis psoriásica

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de psoriasis cutánea se ha calculado en 2 por ciento en la mayoría de las poblaciones caucásicas, y parece ser menor en Africa y Asia. Aparece artropatía inflamatoria atribuible a psoriasis en el 5 a 7 por ciento de los pacientes con enfermedad cutánea, en especial en los que tienen afección de las uñas. La psoriasis es muy familiar y existe evidencia intensa de que esta compleja enfermedad genética se asocia con varios alelos HLA y otros loci no asociados al HLA^{4,7} [*ver adelante*, Patogenia]. El HLA-B27

se asocia solo en forma débil con psoriasis, y ocurre artritis psoriásica periférica en solo el 50 por ciento de las personas que tienen espondilitis psoriásica. Los factores ambientales desencadenantes posibles son la infección estreptocócica y el traumatismo físico. Las mujeres desarrollan artritis psoriásica un poco más frecuente que los varones. Con frecuencia la psoriasis aparece por primera vez en la infancia y la artritis psoriásica en la juventud o edad media, aunque existen muchas excepciones. La artritis puede aparecer antes de la psoriasis hasta en el 40 por ciento de los niños y el 15 por ciento de los adultos. Aunque la incidencia de psoriasis y artritis psoriásica en las personas VIH positivo es semejante a la de las personas no infectadas, se ha observado exacerbación grave de la enfermedad tanto cutánea como articular en pacientes con VIH, en especial al disminuir el número de células T CD4⁺.

DIAGNOSTICO

Cuadro clínico

En general, existe poca relación entre la severidad articular y cutánea. De hecho, en ocasiones solo se encuentran lesiones cutáneas de psoriasis buscando en forma cuidadosa en el cráneo, ombligo o regiones glúteas y el puntilleo ungueal u otros cambios pueden ser las únicas claves que apoyen el diagnóstico de artritis psoriásica. Se han descrito varios patrones clínicos de afección articular, que con frecuencia se superponen:⁶¹

1. La oligoartritis asimétrica de articulaciones tanto grandes como pequeñas es la forma más común de artritis psoriásica. El encontrar afección de interfalángicas distales y dedos en salchicha en manos o pies son signos muy sugestivos. Con frecuencia se observa discrepancia entre los datos físicos y los síntomas objetivos y articulaciones muy afectadas pueden estar asintomáticas, a diferencia de la concordancia observada en la artritis reumatoide.
2. Puede existir poliartritis simétrica parecida a la artritis reumatoide, aunque el factor reumatoide debe ser negativo. Es lógico que exista duda en este grupo de la clasificación porque la psoriasis y la artritis reumatoide son dos enfermedades relativamente comunes que pueden ocurrir juntas por casualidad.
3. La artritis mutilante es la forma más destructiva de artritis psoriásica, ocurriendo en alrededor del 5 por ciento de los casos. Son característicos la resorción y telescopiaje de los dedos y los pacientes afectados suelen tener afección concomitante de la columna.
4. Ocurre espondilitis psoriásica en el 20 por ciento de los pacientes con artropatía psoriásica, con frecuencia con sacroilitis unilateral y sindesmofitos asimétricos grandes semejantes al patrón observado en pacientes con artritis reactiva.
5. Puede ocurrir afección dominante o exclusiva en las interfalángicas distales con cambios ungueales de psoriasis.

Datos de laboratorio

Es posible encontrar elevación en la velocidad de sedimentación globular, anemia e hiperuricemia. El factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares son negativos. El líquido sinovial muestra cambios inflamatorios inespecíficos.

Datos radiográficos

Un cambio característico es elafilamiento de los extremos distales de las falanges, que da a las articulaciones una imagen de lápiz en copa y que es característica de artritis psoriásica. La periostitis, que causa irregularidad alrededor de las articulaciones, las erosiones óseas y la fusión articular en ausencia de osteopenia son también comunes y constituyen datos diagnósticos útiles.

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO

Los AINE semejantes a los usados para la espondilitis anquilosante [*ver antes*, Espondilitis anquilosante, Tratamiento y pronóstico] son la base del tratamiento de la artritis en la mayoría de los pacientes, pero no tienen efecto sobre la enfermedad cutánea, que puede requerir de un enfoque dermatológico independiente. La sulfasalazina, el metotrexate o la ciclosporina pueden ser benéficos tanto para la afección articular como cutánea en la enfermedad resistente a AINE o severa y progresiva.⁶² El oro, la d-penicilamina y la hidroxiclороquina no son agentes útiles.

La artritis psoriásica suele tener un curso más benigno que la artritis reumatoide. La mayoría de los pacientes con artritis psoriásica tienen una función razonable, a pesar de deformidades impresionantes.

Artritis enteropática

Los principales patrones clínicos de la artritis asociada con enfermedad inflamatoria del intestino son la artritis periférica y la espondilitis.

ARTRITIS PERIFERICA

Alrededor del 20 por ciento de los pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa desarrollan una artritis periférica aguda.⁶³ El edema simétrico, con grandes derrames en rodillas, tobillos o muñecas es el patrón articular más común. La patogenia de la artritis se desconoce, pero la enfermedad ocurre durante periodos de inflamación activa del intestino y puede ser el primer signo de recidiva intestinal. El HLA-B27 no está aumentado en frecuencia. Pueden ocurrir manifestaciones extra e intraintestinales en forma simultánea, e incluir fiebre, uveítis anterior aguda, úlceras orales dolorosas, eritema nodoso (en la enfermedad de Crohn) y pioderma gangrenoso (en la colitis ulcerativa). El tratamiento de la artritis debe dirigirse al control de la enfermedad inflamatoria del intestino. La artritis rara vez causa deformidades.

Alrededor del 10 por ciento de los pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino desarrollan sacroilitis, que puede progresar a anquilosis espinal total clínica y radiográficamente indistinguible de la espondilitis anquilosante.⁶³ No existe correlación de la espondilitis con la actividad de la enfermedad intestinal. Se encuentra HLA-B27 en alrededor del 50 por ciento de estos casos. El tratamiento es muy parecido al de la espondilitis anquilosante [*ver antes*, Espondilitis anquilosante, Tratamiento y pronóstico]. A pesar de la enfermedad intestinal, los AINE suelen ser bien tolerados.

Espondiloartropatías indiferenciadas

Inevitablemente, muchos pacientes no tienen las manifestaciones típicas descritas antes y los síntomas y signos no permiten clasificarlos. Ejemplos serían un paciente con sacroilitis unilateral, un dedo en salchicha y uveítis, un paciente con artritis reactiva típica que desarrolla artritis psoriásica y un paciente con espondilitis anquilosante típica que años más tarde desarrolla enfermedad de Crohn. Estos pacientes suelen tener lo que se llama una espondiloartropatía indiferenciada. Los criterios del Grupo de Estudio Europeo de Espondiloartropatías¹ hacen que la clasificación de los pacientes con espondiloartropatías sea más definitiva. Sin embargo, queda un número de pacientes con formas frustradas que no completan los criterios nuevos, pero que aún caen dentro del espectro de las espondiloartropatías. Estas entidades, que se asocian en forma intensa con el HLA-B27, son los síndromes inflamatorios de dolor lumbar y torácico (en los que las radiografías son normales), la dactilitis crónica, la fascitis plantar o tendinitis aquílea crónicas, la psoriasis pustular, la balanitis circinada, la uveítis anterior aguda y la enfermedad cardíaca espondilítica sin evidencia de artritis. En pacientes con sospecha de tener una forma limitada de espondiloartropatía, la tipificación del HLA-B27 puede ser útil para apoyar el diagnóstico.

Espondiloartropatía juvenil

Hasta hace poco se usaba en forma inadecuada el término de artritis reumatoide juvenil para describir todas las formas de artritis crónica en la infancia. El uso de una evaluación clínica cuidadosa, de anticuerpos y la tipificación del HLA han revelado un grupo heterogéneo de padecimientos en los que solo una pequeña proporción de niños afectados realmente tiene la misma enfermedad que los adultos con artritis reumatoide.

La espondiloartropatía juvenil típicamente comienza a finales de la infancia o en la adolescencia, sobre todo en niños y se manifiesta por oligoartropatía de extremidades inferiores y entesopatía.³⁴ Los síntomas espinales son raros al inicio pero suelen aparecer años más tarde. Se ha descrito anquilosis ósea de los huesos del tarso en algunos de estos pacientes.³⁴ No es rara la uveítis anterior. Estos pacientes son seronegativos para el factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares, pero positivos para el HLA-B27. Con menos frecuencia la poliartritis crónica puede ser la manifestación inicial, con fusión importante de la columna cervical, más que afección de la columna lumbar.

Los subtipos de artritis juvenil incluyen los siguientes:⁶¹

1. Oligoartritis que aparece en la niñez temprana, más frecuente en niñas, asociada con anticuerpos antinucleares, riesgo alto de iridociclitis crónica y ceguera y HLA-DR5, HLA-DR8 o HLA-DR6, así como HLA-DP2, pero no HLA-B27.
2. Poliartritis que aparece en la niñez temprana, más frecuente en niñas, seronegativa para factor reumatoide y anticuerpos antinucleares y asociada con HLA-CD8 y HLA-DP3 pero no HLA-B27.
3. Poliartritis asociada con factor reumatoide y HLA-DR4 (pero no HLA-B27), que probablemente represente la verdadera artritis reumatoide juvenil.
4. Enfermedad de Still, caracterizada por fiebre en picos altos, erupción evanescente, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y poliartritis, que es seronegativa y HLA-B27 negativa.

Otras artropatías

ARTRITIS ASOCIADA A ACNE

Puede ocurrir una oligoartritis inflamatoria rara en pacientes con formas severas de acné, incluyendo acné conglobata, acné fulminante, hidradenitis supurativa y celulitis disecante del cuero cabelludo.⁶⁵ Estos pacientes desarrollan fiebre e inflamación articular, síntomas que recuerdan los de la artritis séptica, pero los cultivos de las articulaciones son estériles. Se ha descrito sacroilitis en algunos pacientes.

SAPHO es el acrónimo para un síndrome que incluye sinovitis, acné severo, pustulosis palmoplantar, hiperostosis y osteítis, y que puede ser una forma de espondiloartritis.⁶⁶ Estas artritis pueden representar formas de artritis reactiva y suelen ser HLA-B27 negativas. El tratamiento con antibiótico es de poco o ningún beneficio, pero algunos pacientes responden a AINE o esteroides en dosis bajas. Se ha reportado que la extirpación quirúrgica de la piel afectada, cuando es posible, resuelve la artritis.

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

La enfermedad de Whipple es un trastorno multisistémico raro que suele afectar hombres (la relación entre hombres y mujeres afectados es de 9:1). Los pacientes pueden presentar artralgias o episodios temporales de poliartritis simétrica no deformante. Se ha reportado sacroilitis en algunos casos y la frecuencia de HLA-B27 puede estar aumentada.⁶⁷ Los pacientes suelen tener síntomas gastrointestinales, incluyendo diarrea, esteatorrea y pérdida importante de peso. Otras claves para el diagnóstico son hiperpigmentación de la piel, serositis (derrame pleural), linfadenopatía, uveítis, afección al sistema nervioso central (parálisis ocular o encefalopatía), leucocitosis y trombocitosis. El diagnóstico tradicionalmente se basa en pequeñas biopsias intestinales que muestran depósitos por tinción periódica

de Schiff o la demostración de organismos bacilares en forma de bastones que se encuentran dentro de macrófagos intestinales en el estudio por microscopía electrónica. El organismo causal, aunque no se ha cultivado, se ha identificado por secuencia de ARN como un actinomiceto gram positivo denominado *Tropheryma whippelii*. El diagnóstico puede hacerse con base en los resultados de PCR de ADN de los tejidos afectados o de muestras de sangre.⁶⁸ El tratamiento a largo plazo con tetraciclinas suele causar remisión completa.

Bibliografía

1. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al: The European Spondyloarthritis Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 34:1218, 1991
2. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al: Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 41:58, 1998
3. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al: Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins. *Arthritis Rheum* 40:1823, 1997 [PMID 9336417]
4. Arnett FC, Chakraborty R: Ankylosing spondylitis: the dissection of a complex genetic disease. *Arthritis Rheum* 40:1746, 1997 [PMID 9336405]
5. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, et al: A genome-wide screen for susceptibility loci in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 41:588, 1998 [PMID 9550467]
6. Brown MA, Kennedy LG, Darke C, et al: The effect of HLA-DR genes on susceptibility to and severity of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 41:460, 1998 [PMID 9506574]
7. Gladman DD, Farewell VT: The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 38:845, 1995 [PMID 7779129]
8. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, et al: Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27-associated human disorders. *Cell* 63:1099, 1990 [PMID 2257626]
9. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al: The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 180:2359, 1994

10. Marker-Hermann E, Meyer zum Buschenfelde KH, Wildner G: HLA-B27-derived peptides as autoantigens for T lymphocytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 40:2047, 1997 [PMID 9365095]
11. Scofield RH, Warren WL, Koelsch G, et al: A hypothesis for the HLA-B27 immune dysregulation in spondyloarthropathy: contributions from enteric organisms, B27 structure, peptides bound by B27, and convergent evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:9330, 1993
12. Laitio P, Virtala M, Salmi M, et al: HLA-B27 modulates intracellular survival of *Salmonella enteritidis* in human monocytic cells. *Eur J Immunol* 27:1331, 1997 [PMID 9209481]
13. Virtala M, Kirkveskari J, Granfors K: HLA-B27 modulates the survival of *Salmonella enteritidis* in transfected L cells, possibly by impaired nitric oxide production. *Infect Immun* 65:4236, 1997 [PMID 9317032]
14. Maki-Ikola O, Granfors K: *Salmonella*-triggered reactive arthritis. *Scand J Rheumatol* 21:265, 1992 [PMID 1475635]
15. Keat A: Reiter's syndrome and reactive arthritis in perspective. *N Engl J Med* 309:1606, 1983
16. Wollenhaupt J, Kolbus F, Weissbrodt H, et al: Manifestations of *Chlamydia*-induced arthritis in patients with silent versus symptomatic urogenital chlamydial infection. *Clin Exp Rheumatol* 13:453, 1995 [PMID 7586776]
17. Vittecoq O, Schaefferbeke T, Favre S, et al: Molecular diagnosis of *Ureaplasma urealyticum* in an immunocompetent patient with destructive reactive polyarthritis. *Arthritis Rheum* 40:2084, 1997 [PMID 9365099]
18. Braun J, Laitko S, Treharne J, et al: *Chlamydia pneumoniae*: a new causative agent of reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. *Ann Rheum Dis* 53:100, 1994
19. Wollenhaupt HJ, Krech T, Schneider C, et al: Specific serum IgA-antibodies in chlamydial-induced arthritis. *Z Rheumatol* 88:86, 1989
20. Maki-Ikola O, Viljanen MD, Tiitinen S, et al: Antibodies to arthritis-associated microbes in inflammatory joint diseases. *Rheumatol Int* 10:231, 1991 [PMID 2041980]
21. Sieper J, Braun J, Brandt J, et al: Pathogenetic role of *Chlamydia*, *Yersinia* and *Borrelia* in undifferentiated oligoarthritis. *J Rheumatol* 19:1236, 1992 [PMID 1404159]
22. Maki-Ikola O, Lehtinen K, Nissila M, et al: IgM, IgA and IgG class serum antibodies against *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* lipopolysaccharides in patients with ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 33:1025, 1994 [PMID 7981989]

23. Rath HC, Herfarth HH, Ikeda JS, et al: Normal luminal bacteria, especially *Bacteroides* species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/human beta 2 microglobulin transgenic rats. J Clin Invest 98:945, 1996 [PMID 8770866]
24. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, et al: Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology: a prospective study. J Rheumatol 18:1542, 1991 [PMID 1765980]
25. Braun J, Bollow M, Neure L, et al: Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 38:499, 1995 [PMID 7718003]
26. Cunnane G, Bresnihan B: Immunohistologic analysis of peripheral joint disease in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 41:180, 1998 [PMID 9433885]
27. Granfors K: Do bacterial antigens cause reactive arthritis? Rheum Dis Clin North Am 18:37, 1992
28. Gerard HC, Branigan PJ, Schumacher HR, et al: Synovial *Chlamydia trachomatis* in patients with reactive arthritis/Reiter's syndrome are viable but show aberrant gene expression. J Rheumatol 25:734, 1998 [PMID 9558178]
29. Braun J, Tuszewski M, Ehlers S, et al: Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequences of multiple bacterial species in inflammatory joint diseases: II. Examination of sacroiliac and knee joint biopsies of patients with spondyloarthropathies and other arthritides. J Rheumatol 24:1101, 1997
30. Gran JT, Husby G: The epidemiology of ankylosing spondylitis. Semin Arthritis Rheum 22:319, 1993
31. van der Linden SM, Valkenburg HA, deJongh BM, et al: The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. Arthritis Rheum 27:241, 1984 [PMID 6608352]
32. Gonzalez-Roces S, Alvarez MV, Gonzalez S, et al: HLA-B27 polymorphism and worldwide susceptibility to ankylosing spondylitis. Tissue Antigens 49:116, 1997 [PMID 9062966]
33. Kennedy GL, Will R, Calin A: Sex ratio in the spondyloarthropathies and its relationship to phenotypic expression, mode of inheritance, and age at onset. J Rheumatol 20:1900, 1993
34. Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vazquez-Mellado J: Juvenile-onset spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin North Am 23:569, 1997 [PMID 9287378]

35. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 27:361, 1984 [PMID 6231933]
36. Calin A, Porta J, Fries JF, et al: Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 237:2613, 1977 [PMID 140252]
37. Khan MA, Khan MK: Diagnostic value of HLA-B27 testing in ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. *Ann Intern Med* 96:70, 1982 [PMID 7053711]
38. Mau W, Zeidler H, Mau R, et al: Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis: results of a 10-year follow-up. *J Rheumatol* 15:1109, 1988
39. Ahlstrom H, Feltelius N, Nyman R, et al: Magnetic resonance imaging of sacroiliac joint inflammation. *Arthritis Rheum* 33:1763, 1990 [PMID 2260998]
40. McEwen C, DiTata D, Lingg C, et al: Ankylosing spondylitis and spondylitis accompanying ulcerative colitis, regional enteritis, psoriasis and Reiter's disease: a comparative study. *Arthritis Rheum* 14:291, 1971 [PMID 5562018]
41. Resnick D, Shapiro RF, Wiesner KB, et al: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) [ankylosing hyperostosis of Forestier and Rotes-Querol]. *Semin Arthritis Rheum* 7:153, 1978
42. Banares A, Jover JA, Fernandez-Gutierrez B, et al: Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses. *Arthritis Rheum* 40:358, 1998
43. Bergfeldt L: HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med* 127:621, 1997
44. Gratacos J, Orellana C, Sanmarti R, et al: Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis: a systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. *J Rheumatol* 24:912, 1997 [PMID 9150081]
45. Murray GC, Persellin RH: Cervical fracture complicating ankylosing spondylitis: a report of eight cases and review of the literature. *Am J Med* 70:1033, 1981 [PMID 7015850]
46. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al: Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 38:618, 1995 [PMID 7748217]
47. Taggart A, Gardiner P, McEvoy F, et al: Which is the active moiety of sulfasalazine in ankylosing spondylitis? *Arthritis Rheum* 39:1400, 1996
48. Amor B, Santos RS, Nahal R, et al: Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 21:1883, 1994 [PMID 7837155]

49. Roussou E, Kennedy LG, Garrett S, et al: Socioeconomic status in ankylosing spondylitis: relationship between occupation and disease activity. *J Rheumatol* 24:908, 1997
50. Arnett FC, McClusky OE, Schacter BZ, et al: Incomplete Reiter's syndrome: discriminating features and HL-A W27 in diagnosis. *Ann Intern Med* 84:8, 1976 [PMID 946058]
51. Iliopoulos A, Karras D, Ioakimidis D, et al: Change in the epidemiology of Reiter's syndrome (reactive arthritis) in the post-AIDS era: an analysis of cases appearing in the Greek army. *J Rheumatol* 22:252, 1995 [PMID 7738947]
52. Michet CJ, Machado BV, Ballard DJ, et al: Epidemiology of Reiter's syndrome in Rochester, Minnesota: 1950-1980. *Arthritis Rheum* 31:428, 1988 [PMID 3358804]
53. Clark MR, Solinger AM, Hochberg MC: Human immunodeficiency virus infection is not associated with Reiter's syndrome: data from three large cohort studies. *Rheum Dis Clin North Am* 18:267, 1992
54. Winchester R, Bernstein DH, Fischer HD, et al: The co-occurrence of Reiter's syndrome and acquired immunodeficiency. *Ann Intern Med* 106:19, 1987 [PMID 3789575]
55. Bulbul FR, Schumacher HR, Kieber-Emmons T, et al: Molecular detection of bacterial DNA in venereal-associated arthritis. *Arthritis Rheum* 39:950, 1996
56. Thomson GT, DeRubeis DA, Hodge MA, et al: Post-*Salmonella* reactive arthritis: late clinical sequelae in a point source cohort. *Am J Med* 98:13, 1995 [PMID 7825614]
57. Bardin T, Enel C, Cornelis F, et al: Antibiotic treatment of venereal disease and Reiter's syndrome in a Greenland population. *Arthritis Rheum* 35:190, 1992 [PMID 1734908]
58. Loch H, Kihlstrom E, Lindstrom FD: Reactive arthritis after *Salmonella* among medical doctors: study of an outbreak. *J Rheumatol* 20:845, 1993 [PMID 8336310]
59. Lauhio A, Leirisalo-Repo M, Lahdevirta J, et al: Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to *Chlamydia* arthritis. *Arthritis Rheum* 34:6, 1991 [PMID 1670621]
60. Toivanen A, Yli-Kertula T, Luukkainen R, et al: Effect of antimicrobial treatment on chronic reactive arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 11:301, 1993 [PMID 8353985]
61. Moll JMH, Wright V: Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 3:55, 1973

62. Gladman D: Psoriatic arthritis: recent advances in pathogenesis and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 18:247, 1992
63. Gravallesse EM, Kantrowitz FG: Arthritis manifestations of inflammatory bowel disease: clinical review. *Am J Gastroenterol* 83:703, 1988 [PMID 3289378]
64. Grom AA, Giannini EH, Glass DN: Juvenile rheumatoid arthritis and the trimolecular complex (HLA, T cell receptor, and antigen): differences from rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 37:601, 1994 [PMID 7514410]
65. Olafsson S, Khan MA: Musculoskeletal features of acne, hidradenitis suppurativa, and dissecting cellulitis of the scalp. *Rheum Dis Clin North Am* 18:215, 1992 [PMID 1532858]
66. Khan M-F, Chamot A-M: SAPHO syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 18:225, 1992
67. Dobbins WO III: HLA antigens in Whipple's disease. *Arthritis Rheum* 30:102, 1987
68. Lowsky R, Archer GL, Fyles G, et al: Diagnosis of Whipple's disease by molecular analysis of peripheral blood. *N Engl J Med* 331:1343, 1994 [PMID 7523949]

Figuras



Figura 1a Radiografía de pelvis en espondilitis anquilosante (a) Radiografía de articulaciones sacroiliacas normales que muestra los márgenes articulares bien definidos y sin esclerosis (grado 0). (b) Esclerosis en ambos márgenes de cada articulación sacroiliaca sin erosiones (grado II). (c) Esclerosis y erosiones en ambas articulaciones sacroiliacas (grado III). (d) Fusión ósea completa de ambas articulaciones sacroiliacas (grado IV).



Figura 1b Radiografía de pelvis en espondilitis anquilosante (a) Radiografía de articulaciones sacroiliacas normales que muestra los márgenes articulares bien definidos y sin esclerosis (grado 0). (b) Esclerosis en ambos márgenes de cada articulación sacroiliaca sin erosiones (grado II). (c) Esclerosis y erosiones en ambas articulaciones sacroiliacas (grado III). (d) Fusión ósea completa de ambas articulaciones sacroilicas (grado IV).

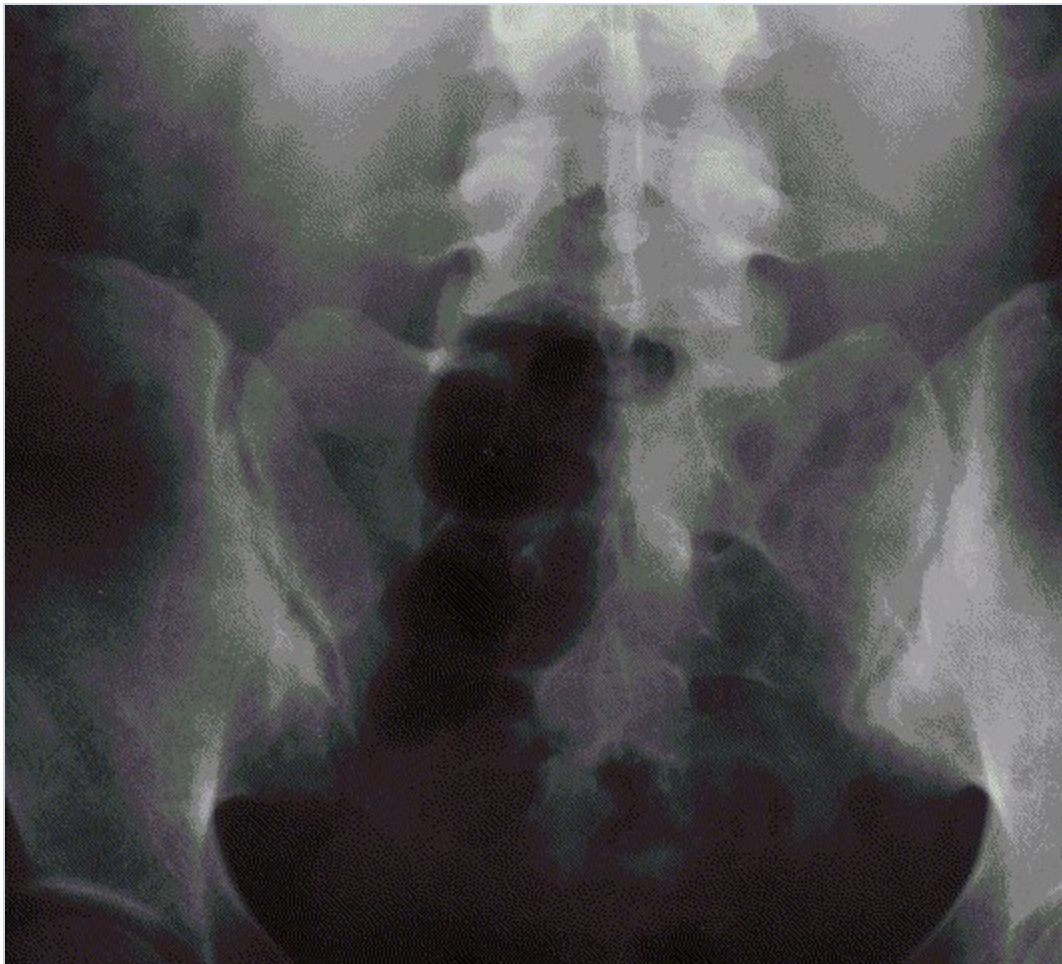


Figura 1c Radiografía de pelvis en espondilitis anquilosante (a) Radiografía de articulaciones sacroiliacas normales que muestra los márgenes articulares bien definidos y sin esclerosis (grado 0). (b) Esclerosis en ambos márgenes de cada articulación sacroiliaca sin erosiones (grado II). (c) Esclerosis y erosiones en ambas articulaciones sacroiliacas (grado III). (d) Fusión ósea completa de ambas articulaciones sacroilicas (grado IV).



Figura 1d Radiografía de pelvis en espondilitis anquilosante (a) Radiografía de articulaciones sacroiliacas normales que muestra los márgenes articulares bien definidos y sin esclerosis (grado 0). (b) Esclerosis en ambos márgenes de cada articulación sacroiliaca sin erosiones (grado II). (c) Esclerosis y erosiones en ambas articulaciones sacroiliacas (grado III). (d) Fusión ósea completa de ambas articulaciones sacroilicas (grado IV).



Figura 2 Espondilitis anquilosante temprana La concavidad normal de los cuerpos vertebrales se pierde desde las etapas tempranas de la espondilitis anquilosante, lo que causa que las vértebras tengan un contorno cuadrado.



Figura 3 Progresión radiográfica de la espondilitis anquilosante La progresión de la espondilitis anquilosante se demuestra por la osificación de las fibras anteriores del anillo fibroso (sindesmofitos).



Figura 4 Espina de bambú clásica Los pacientes con espondilitis anquilosante severa desarrollan la imagen típica de espina de bambú, que puede observarse en esta radiografía.



Figura 5 Queratodermia blenorragica Queratoderma blenorragica típica localizada en la planta del pie de un paciente con artritis reactiva.



Figura 6 Balanitis en síndrome de Reiter. Ulceras superficiales de la balanitis circinada en el pene de este paciente no circuncidado con artritis reactiva. Obsérvese también la distrofia ungueal.