

Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen
Volume **46**

Número
Number **3**

Julio-Septiembre
July-September **1999**

Artículo:

Niveles séricos de interleuquinas en pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis crónica y su relación con las manifestaciones articulares

Derechos reservados, Copyright © 1999:
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Niveles séricos de interleuquinas en pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis crónica

y su relación con las manifestaciones articulares

Palabras clave:

Interleuquina, insuficiencia renal, hemodiálisis.

Key words:

Interleukin, renal failure, hemodialysis.

Recibido: 12/04/99

Aceptado: 29/04/99

154

Ramón Suárez,* Renée Souto,* Mercedes Navillat,* Margarita Galegarí y Jaime Hernández*

* Facultad de Medicina de Uruguay, Instituto Nacional de Reumatología de Uruguay MSP.

Correspondencia:

Ramón Suárez

Av. Italia s/n

Montevideo 11,600, Uruguay.

Fax: 005982 4874080

E-mail:rasuzal@adinet.com.uy

Resumen

Treinta por ciento de los pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis crónica presentan artropatías. La etiopatogenia de estos cuadros es aún discutida. Con el objetivo de estudiar si las citoquinas inflamatorias tienen algún papel en su desarrollo se consideró un grupo de 119 dializados de uno u otro sexo, con antigüedad promedio, de ser dializados, de 48 meses. En esta población se realizó un estudio transversal, clínico y radiológico, estableciendo dos grupos: *grupo A* con manifestaciones clínicas (artralgias intra o posdialisis, síndrome de túnel carpiano, signos radiológicos erosivos, etc.) y *grupo B* sin manifestaciones clínicas ni radiológicas articulares. En ambos grupos se midieron los niveles séricos de las interleuquinas ILI y TNF por ELISA y de la proteína C reactiva (PCR) por turbidimetría.

Se obtuvieron diferencias significativas ($p < 0.001$) para ILI, TNF y PCR entre ambos grupos, con un índice de correlación de 0.95. El grupo con manifestaciones articulares mostró niveles superiores de interleuquinas y PCR (medias: ILI 34.3 y

Summary

Thirty percent of patients with renal failure during chronic hemodialysis present arthropathies. The etiopathogenicity of these clinical cases is still being argued. To ascertain whether inflammatory cytokines play a role in the development of this disease, we studied a group of 119 dialyzed patients of both sexes, with average seniority, having been dialyzed for 48 months. A radiological, clinical, and transversal study was carried out in this population, establishing the following two groups: group A with clinical manifestations (intra- or post-dialysis arthralgias, carpal tunnel syndrome, erosive radiological signs, etc.), and group B, with no clinical manifestations or radiological articulares. We measured serie levels of interleukin I (ILI) and tumor necrosis factor (TNF) interleukins by ELISA and reactive C protein (RCP) by turbidimetry in both group. Significant differences ($p = 0.0001$) for ILI, TNF, and RCP were obtained in both groups, with a correlation index of 0.95. The group with articular manifestations showed higher levels of interleukins and RCP (means: ILI 34.3 mg/dL, TNF 36.4

TNF 36.4 en pg/mL y PCR 14.7 mg/dL) respecto del grupo sin manifestaciones articulares (medias: ILI 13.1, TNF 17.3 en pg/mL y PCR 4.7 mg/dL). Dado que la ILI tiene mayor actividad lesiva sobre cartílago y hueso se realizó el índice ILI/TNF de ambos grupos encontrando diferencias significativas (media de grupo A 0.94, media del grupo B 0.76). Es decir, se observó una mayor actividad relativa de ILI en el grupo con manifestaciones clínicas.

Se plantea que una hiperactividad relativa de ILI, respecto de TNF, puede estar en la base patogénica de las manifestaciones articulares durante la hemodiálisis crónica. Se discuten los mecanismos de elevación absoluta y relativa de ILI respecto de TNF durante el periodo de hemodiálisis.

Introducción

Las manifestaciones reumáticas de los pacientes sometidos a hemodiálisis crónica (HDC) han sido objeto de numerosas publicaciones en los últimos años. En ellas se distinguen: afecciones óseas, articulares y de partes blandas, que se agregan a los signos óseos de la osteodistrofia renal y el hiperparatiroidismo secundario.

La afección ósea más frecuente, fuera de la osteodistrofia renal, es la osteopatía alumínica.

Identificadas y corregidas las causas de esta última ha disminuido su incidencia ganando jerarquía las manifestaciones articulares y de partes blandas. Dentro de estos cuadros se destacan: síndrome del túnel carpiano, tendinitis, calambres, miopatías, calcificaciones de partes blandas, artralgias, artritis, artropatías amiloidóticas y destructivas y osteonecrosis. Éstas a menudo se acompañan de lesiones radiológicas, siendo las más características las macrogeodas de origen amiloidótico y erosiones óseas periarticulares que pueden alcanzar gran magnitud, constituyendo verdaderas artropatías destructivas. Las artropatías del hemodializado dejadas a su evolución natural conducen a severos compromisos articulares.

Numerosos factores han sido involucrados en el control de la resorción ósea local: prostaglandina E2, enzimas proteolíticas (colagenasas, proteasa

mg/dL, and RCP 14.7 mg/dL) with respect to the group without articular manifestations (means: ILI 13.1 pg/mL, TNF 17.3 pg/mL, and RCP 4.7 mg/dL). Because ILI has greater lesion-producing activity on cartilage and bone, the ILI/TNF index was carried out in both groups. Significant differences were found (means of group A 0.94, means of group B 0.76), that is, greater relative ILI activity was observed in the group with clinical manifestations.

We propose that there exists relative ILI hyperactivity with respect to TNF. This could lie in the pathogenic base of articular manifestations during chronic hemodialysis. ILI mechanisms of relative and absolute elevation with respect to TNF during the hemodialysis period are argued.

neutra), factores hormonales (PTH y vitamina D3), presencia de microcristales, amiloidosis, shunts arterio-venosos e interleuquinas.

Hay publicaciones donde se describen altos niveles de actividad sérica de interleuquinas de fase aguda en los pacientes en HDC. Éstas, incluyendo observaciones previas nuestras, indican que las poblaciones en HDC presentan en promedio niveles séricos de interleuquinas mayores que los de las poblaciones normales.

Es conocida la acción de las interleuquinas, en particular ILI y factor de necrosis tumoral alfa (TNF), en la destrucción cartilaginosa y la resorción ósea. La IL6, cuya actividad puede ser indirectamente medida por los niveles de proteína C reactiva (PCR), no afecta esencialmente la resorción, pero potencializa la acción de la ILI y TNF. Se destacan informes en la literatura internacional¹⁻³ donde se demuestra una elevación inespecífica de la PCR en correlación con artropatías del hemodializado crónico y con el tiempo de diálisis. Señalamos en el cuadro 1 algunas de las funciones de estas interleuquinas.

Dentro de la intrincada trama en la cual se desarrolla la actividad de las interleuquinas probablemente existan otras que intervengan, afectando de forma directa o indirecta, los fenómenos descritos. Tal es el caso de la IL2, habitualmente relacionada a la inmunorregulación celular durante la evolución de las patologías inflamatorias crónicas.

| Cuadro I. Esquema de la actividad conocida de las diferentes interleuquinas. | | |
|--|---|---|
| Interleuquina | Inmunorregulación | Inflamación |
| IL1 | Proliferación linfocitaria Diferenciación linfocitaria Aumenta receptores para citoquinas y moléculas de adhesión | Eleva: IL6, TNF, PGE2 y radicales libres Promueve: fibrosis, destrucción de cartílago y proliferación endotelial |
| IL6 | Proliferación linfocitaria | Proliferación mesangial Proliferación endotelial no fibroblástica, reabsorción ósea |
| TNF | Proliferación linfocitaria Diferenciación linfocitaria | Eleva: IL6, IL2 Disminuye los efectos de IL1 sobre el cartílago Promueve: fibrosis y actividad mesangial |

Objetivo

Las artropatías descritas se observan en más de 30% de los pacientes en hemodiálisis crónica, aportando un alto grado de morbilidad a esta ya compleja instancia terapéutica. Con el objetivo de aportar datos, a la aún no conocida fisiopatología de estos cuadros, y apuntando a dilucidar los mecanismos patogénicos que los envuelven, determinamos los niveles séricos de algunas interleuquinas, cuya acción sobre el cartílago y los fenómenos inflamatorios son conocidos, correlacionándolos con el grado clínico de sufrimiento articular. Si bien nuestra motivación fue reconocer los mecanismos del proceso, este conocimiento podría conducirnos a detectar pacientes de alto riesgo y establecer posibles terapéuticas que puedan contribuir a retardar la aparición o disminuir la lesión.

156

Material y métodos

Se tomó una población de 119 pacientes en HDC, 52 del sexo femenino y 67 del masculino, sus edades variaron de 20 a 76 años (media 56.6). La insuficiencia renal crónica fue de etiología variada, ignorándose en 30% de los casos la causa. El tiempo de fase de diálisis varió entre 8 y 204 meses

(media 48), siendo las diálisis efectuadas con diferentes tipos de filtro.

Se realizó un protocolo de tipo transversal. Los pacientes se evaluaron clínica y radiológicamente para evidenciar artralgias, artropatías y/o manifestaciones de partes blandas de localización tanto axial como periférica y aparición intra, pos o interdialítica. En lo clínico se consignó tumefacción, calor, rubor, contracturas musculares y limitaciones funcionales. Los síndromes tunelares se diagnosticaron por dolor, parestesias, paresias y atrofias musculares en territorios de los nervios mediano y tibial posterior. Radiológicamente se buscó la presencia de geodas y erosiones en columna cervical, hombros, manos, pelvis y rodillas.

Todo paciente con uno o más parámetros clínico-radiológicos positivos formó parte del grupo A. Aquellos pacientes sin manifestaciones clínico-radiológicas evidentes constituyeron el grupo B.

En ambos grupos se realizaron los mismos estudios bioquímicos. Las pruebas fueron realizadas en muestras tomadas en la prediálisis, con determinaciones duplicadas utilizando como cifra de trabajo la media de los valores hallados. Se determinó la concentración sérica de IL1 total y TNF alfa por ELISA vertical, con un coeficiente de variabilidad menor a 7.6%. Los niveles séricos de PCR fueron obtenidos por nefelometría, con un coeficiente

te de variabilidad menor a 2.5%. Se determinó la actividad relativa de ILI respecto de TNF mediante el índice ILI/TNF.

Se hizo una evaluación estadística de las medias y sus desviaciones con la prueba t de Student, estableciendo diferencias significativas y correlación por el índice r.

Resultados

Se constataron hallazgos clínicos compatibles con artropatía en 44 (37%) de los 119 pacientes estudiados. Estos 44 pacientes constituyeron el grupo A (con clínica positiva) detallándose lo observado en el cuadro II. Los 75 casos restantes formaron el grupo B (sin clínica articular).

Los valores de concentración sérica media de las interleuquinas y PCR fueron significativamente diferentes entre ambos grupos, (cuadro III).

Los valores para el grupo A fueron muy elevados: la media de actividad de ILI fue 2.6 veces mayor al rango de referencia, TNF 2.2 veces y PCR 3.0 veces.

Para el grupo B, los niveles medios hallados fueron inferiores: la media de actividad de ILI fue tan solo 1.21 veces mayor al valor de referencia, TNF 1.22 veces y PCR 1.23 veces.

Se observó buena correlación entre el grupo con clínica positiva y valores elevados de actividad sérica de interleuquinas y PCR, con índice r = 0.95.

El índice ILI/TNF fue significativamente mayor ($p<0.001$) en el **grupo A** (media 1.44) respecto del encontrado para el **grupo B** (media 0.76).

medidiscusión.com

De los resultados se desprende una importante correlación ($r = 0.95$) entre los pacientes con síntomas o signos clínico-radiológicos de artropatía (grupo A) y la elevación marcada de los valores de algunas interleuquinas y PCR.

Si bien, tanto la concentración de ILI como TNF presentaron mayores niveles en el suero de los pacientes clínicamente positivos, se mantuvo un perfil con ciertas características: mayor elevación de ILI respecto de TNF (índice ILI/TNF).

Planteo: en los pacientes con clínica positiva, la elevación de los valores de ILI (con efectos deletéreos en el cartílago, aumento de la producción de radicales libres y prostaglandina E2 y que llega a afectar hueso y sinovia), estimularía la elevación de niveles de IL6 (reflejados en la elevación inespecífica de PCR). Esta a su vez potenciaría la acción de ILI.

Por otra parte se observa que la interleuquina TNF (capaz de reducir los efectos lesivos de ILI sobre el cartílago) se mantiene en un nivel relativamente bajo respecto de ILI.

Se plantea una actividad relativamente baja de IL2 respecto de las otras interleuquinas. Trabajos

157

Cuadro II. Resultados clínicos del Grupo A (clínica positiva).

| Nº de casos | % | Descripción |
|-------------|-------|--|
| 44 | 100 | Artralgias (las características más comunes fueron: comienzo luego de los tres años de diálisis, exacerbación intra o posdialítica, tiempo promedio de duración de las molestias 36 horas): En estos 44 pacientes las artralgias afectaron: 40% un solo territorio (axial o periférico) 38% ambos territorios 22% ambos territorios más signos inflamatorios, contractura o limitación funcional |
| 13 | 29, 5 | Síndrome tunelar: 61% unilateral, 39% bilateral |
| 13 | 29, 5 | Signos radiológicos: erosión monoarticular 83%, en más de una articulación 17% |

| Cuadro III. Valores bioquímicos hallados en uno u otro grupo. | | | |
|--|-----------------|-----------------|---------------|
| Analito | Valores medios | | |
| | Grupo B | Grupo A | Significancia |
| IL1 (pg/mL) | 13.1 \pm 6.0 | 34.2 \pm 6.2 | p<0.001 |
| TNF (pg/mL) | 14.3 \pm 7.1 | 36.4 \pm 5.3 | p<0.001 |
| PCR (mg/dL) | 4.7 \pm 1.1 | 14.7 \pm 8.8 | p<0.001 |
| IL1/TNF | 1.44 \pm 0.22 | 0.76 \pm 0.33 | p<0.001 |
| | r = 0.83 | r = 0.77 | |

previos nos hacen pensar en esta posibilidad, que podría determinar un déficit de la inmunidad celular con una baja diferenciación linfocitaria T (de Helper a supresor), lo que automantendría el fenómeno. Sin embargo no hemos alcanzado un número estadísticamente valorable para establecer ninguna afirmación.

Este posible desarrollo de eventos está apoyado, por el hecho de que esta secuencia fisiopatológica, no es muy diferente a la planteada en otras enfermedades inflamatorias crónicas del área reumatólogica.⁴

Comúnmente la elevación de IL1 se detecta en presencia de un fenómeno inmunológico tipo presentación antigenica. En la literatura internacional,⁵ y en datos de nuestros estudios previos, se confirma la existencia de un fenómeno inmune generado por los filtros usados durante la hemodiálisis (los que actúan como antígenos), causando la elevación sérica de interleuquinas en los pacientes hemodializados, principalmente IL1. Se ha comprobado que durante los 20 primeros minutos de diálisis hay atrapamiento de leucocitos en los filtros (evidenciados por leucopenia periférica) con elevaciones de hasta tres veces los valores normales de IL1. Este fenómeno es independiente al tipo de filtros usados.⁵

Otro punto interesante es que durante la hemodiálisis se depuran interleuquinas,^{7,8} que pasan al baño de diálisis y pueden ser ahí detectadas.⁹ Se han determinado IL1 y TNF, predominando la depuración de TNF. Podría esto contribuir al desequilibrio entre las actividades séricas de IL1 y TNF, siendo la causa posible del aumento transito-

rio de la sintomatología durante la hemodiálisis, hecho que ocurre habitualmente.

En suma, planteamos que a partir de un inevitable estímulo antigenico durante la diálisis se genera un desequilibrio inmunológico¹⁰ capaz de afectar el sistema osteoarticular y automantenerse.

Dado que la aparición de cuadros dolorosos y lesiones osteoarticulares sólo depende del tiempo de diálisis es importante poder reconocer los mecanismos fisiopatológicos que los determinan. En el futuro, quizá mediante la detección y tratamiento precoz^{11,12} se pueda evitar o disminuir la morbilidad y mejorar la calidad de vida del insuficiente renal en HDC.

Nota: Se agradece la colaboración de los médicos nefrólogos, Dr. Eduardo Rügnitz, Dra. Nieves Campistrús, Dra. Lidia Zampetria, a cargo de los pacientes.

Bibliografía

1. Sethi D, Brunetti B, Brown DA, Maini M, Grown P. C-reactive protein in haemodialysis patients with dialysis arthropathy. *Nephrol Dial Transp* 1988; 3: 269-271.
2. Doccia D, Bilancione R, Buscaroli A, Baldran L, Capponcini C, Mengozzi S. Elevated serum levels of C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephron* 1990; 56: 364-367.
3. Morley J, Kushner J. Serum C-reactive protein levels in disease, *Ann NY Acad Sci* 1992; 389: 405-418.
4. Emilie D, Llorente L, Galanaud P. Cytokines and systemic lupus erythematosus. *Ann Inter Med* 1996; 147: 480-484.
5. Chenoweth DE, Cheung AK, Henderson L. Anaphylatoxin formation during haemodialysis: Effects of different membrane. *Kidney Int* 1993; 24: 112-119.
6. Sotto HM, Parra G, Rodrig B. Circulating levels of cytokines in glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1997; 47: 6-12.
7. Osusky R-Tao L, Ryan S. Interleukin 1 in experimental proliferative nephropathy. *Clin Nephrol* 1997; 21: 49-52.
8. Maasszabowski N, Fusening NE. Interleukin 1 induced growth factor expression in postmitotic and resting fibroblast. *J Invest* 1996; 107: 849-855.
9. Fraunberg P, Walli A. Utility of cytokine in the diagnosis of sepsis. *Infusion Ther* 1996; 23: 209-216.
10. Ncinnies I, Leung Bl, Sturrok R, Fiel M. Interleukin mediates T cell-dependent regulation of tumor necrosis factor in rheumatoid arthritis. *Natur Med* 1997; 3: 189-195.
11. Garcia Vicuna R, Diaz F, Gonzalezvalo I. Prevention of cytokine-induced changes in leukocyte adhesion receptors by nonsteroidal antiinflammatory drugs from oxican family. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 143-153.
12. Joosten L, Lubberts E, Vanderberg W. Role of interleukin-4 an interleukin-10 in murine collagen-induced arthritis: Protective effect on cartilage destruction. *Arthritis Reum* 1997; 40: 249-260.