

# Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen  
*Volume* **52**

Número  
*Number* **2**

Abril-Junio  
*April-June* **2005**

*Artículo:*

## Artritis reactiva y microorganismos

Derechos reservados, Copyright © 2005:  
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**

# Artritis reactiva y microorganismos

**Palabras clave:** Artritis reactiva, tejido sinovial, microorganismos, detección.

**Key words:** Reactive arthritis, synovial tissue, microorganisms, detection.

Recibido: 02/02/2005

Aceptado: 17/03/2005

José Antonio Rivera-Tapia,\* Lilia Cedillo-Ramírez\*

\* Centro de Investigaciones Microbiológicas, Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Correspondencia:

M. en C. José Antonio Rivera Tapia.

Centro de Investigaciones Microbiológicas del ICBUAP, Edificio 76. Complejo de Ciencias, Ciudad Universitaria. 72570, Puebla, Puebla, México.

E-mail: jart70@yahoo.com

## Resumen

La idea de que la cavidad sinovial es un sitio estéril no es vigente en la actualidad, porque se trata de un sitio accesible a diversos microorganismos ya sea por una bacteremia recurrente o por su transporte a través de células linfoides o monocitos. La prevalencia de estas infecciones explica la presencia de microorganismos o constituyentes de estos en muestras sinoviales de pacientes con osteoartritis y en voluntarios sanos. Tales microorganismos intraarticulares pueden ser eliminados, pueden activar una reacción inflamatoria o provocar una infección sinovial lenta, dependiendo de las características del hospedero y de los diferentes factores que se involucran en el microambiente sinovial.

76

## Introducción

**A** principios de los años 70 del siglo pasado se presentaron los primeros estudios que por medio de microscopía revelaban la presencia de *Chlamydia trachomatis* en inclusiones de tejido sinovial, el principal microorganismo involucrado en la artritis reactiva (ARe).<sup>1</sup> El estudio microbiológico de la artritis reactiva es instructivo e ilustra la influencia del progreso tecnológico y, en particular, el impacto de la biología molecular en la evolución de dichos conceptos.<sup>2</sup>

La artritis reactiva se define como una inflamación articular que surge entre la primera y

## Abstract

The synovial cavity is not as previously believed a sterile medium, but rather a site accessible to microbes, either directly during recurrent episodes of bacteremia or by transport within lymphoid cells or monocytes. The prevalence of these infections explains the presence of bacterial constituents in synovial samples from patients with osteoarthritis and healthy volunteers. Such intraarticular microbes may then be eliminated, or may trigger a sterile inflammatory reaction, or provoke a slow synovial infection, depending on the characteristic of the host and different factors controlling the synovial micro-environment.

cuarta semana posterior a diversas infecciones, causada por el depósito y la persistencia de antígenos bacterianos en las articulaciones.<sup>3</sup> En lo referente a las espondiloartropatías, denota la artritis que surge de infecciones de vías gastrointestinales o genitourinarias; así, en la artritis reactiva posvenérea, el microorganismo del que se tiene más evidencia es *Chlamydia trachomatis*, mientras que en la forma disentérica, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia* son los más frecuentes.<sup>4</sup> El objetivo de este trabajo es presentar el papel que tienen diversos microorganismos en la artritis reactiva.

## Biología molecular y artritis reactiva

Las técnicas de biología molecular, como es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), han permitido detectar mínimas cantidades de ADN de *C. trachomatis* en cavidades articulares.<sup>5,6</sup> Estos datos dieron paso al siguiente cuestionamiento ¿se puede considerar que la bacteria se encuentra viable en la articulación o se trata simplemente de restos bacterianos que fueron transportados hacia la articulación por medio de macrófagos? Lo anterior se puede aclarar utilizando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa (RT-PCR) para detectar si está presente o no ARN ribosomal de *C. trachomatis*; dicho ácido nucleico cuenta con pocos minutos de viabilidad en los tejidos.

Los datos que se han analizado sugieren que los microorganismos pueden sobrevivir en pequeñas cantidades en la cavidad articular de pacientes con diversos trastornos articulares (*cuadro I*).

El uso de las herramientas moleculares implica cierta cautela, ya que, si bien es cierto que se ha detectado ADN de *Campylobacter*, *Shigella* o *Yersinia*, ha sido en un número reducido de pacientes.<sup>7-9</sup> Tal es el caso particular en el que se identificó ADN de *Salmonella* en muestras sinoviales; sin embargo, estos resultados no han sido del todo reproducibles.<sup>10</sup>

En los últimos años, la lista de agentes con capacidad artritogénica sigue incrementándose. Dentro de los nuevos candidatos figuran: *Chlamydia pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Borrelia burgdorferi*, *Clostridium difficile*, *Propionibacterium acnes*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Brucella abortus*, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma fermentans* y *Mycoplasma pneumoniae*.<sup>1</sup>

En pacientes con poliartritis reumatoide también se ha descrito la presencia de *C. trachomatis* y *C. pneumoniae*, en 30 y 15% de los casos, respectivamente, e idénticas proporciones se han reportado para *M. pneumoniae* y *M. fermentans*.<sup>11-13</sup> El aislamiento

**Cuadro I.** Microorganismos detectados en artritis reactiva y artritis no diferenciada.

Microorganismo	Cultivo	ADN	ARN	Antígenos
<i>C. jejuni</i>	-	+	-	-
<i>C. pneumoniae</i>	-	+	+	+
<i>C. trachomatis</i>	-	+	+	+
<i>B. burgdorferi</i>	+	+	-	+
<i>S. flexneri</i>	-	+	-	+
<i>S. sonnei</i>	-	+	-	+
<i>S. typhimurium</i>	-	+	-	+
<i>S. enteritidis</i>	-	+	-	+
<i>T. whippelii</i>	+	+	-	+
<i>U. urealyticum</i>	+	+	-	+
<i>Y. enterocolitica</i>	-	+	-	+
<i>Y. pseudotuberculosis</i>	-	-	+	+

77

miento de micoplasmas a partir del líquido articular de pacientes con artritis reumatoide se ha reportado en diversos trabajos, considerándolos como posibles inductores de una artritis aguda o crónica por medio de un mecanismo autoinmune en el hospedero.<sup>14-18</sup> Como grupo, los micoplasmas han mostrado una amplia variedad de efectos sobre las células del sistema inmune, ya que varias especies pueden actuar como mitógenos inespecíficos de linfocitos T y B.<sup>19-21</sup> Debido a la capacidad que tienen estas bacterias de inducir fenómenos autoinmunes, se plantea que pueden tener un papel importante en diversas patologías articulares.

## Dinámica microbiana y artritis reactiva

Dentro de los mecanismos patogénicos en la artritis reactiva se muestra que *C. trachomatis* puede sobrevivir gracias a la capacidad para regular la expresión de antígenos de membrana (MOMP); por su parte, *B. burgdorferi* también puede modular la expresión de antígenos de superficie. De tal forma, estas modificaciones antigenicas dan paso a que el microorganismo escape a la respuesta inmune del hospedero.<sup>22,23</sup>

El papel de la localización intracelular de ciertos microorganismos es un factor importante en la artritis reactiva, ya que es conocido que diversos microorganismos, especialmente los virus, evaden la respuesta inmune por medio de su persistencia en células no linfoides como es el caso del papilomavirus en queratinocitos o del virus Epstein-Barr en células epiteliales. Ciertas similitudes presentan algunas bacterias con capacidad artritogénica (*C. trachomatis*, *B. burgdorferi*, *M. fermentans*), las cuales pueden ingresar y persistir en los sinoviocitos u otras células como las endoteliales.<sup>24-26</sup>

A su vez, el mimetismo molecular permite ver que ciertas bacterias presentan constituyentes que tienen homología considerable con las proteínas de su hospedero, tal es el ejemplo de CD45 y YoPH de *Y. pseudotuberculosis* o entre CD4 y *M. fermentans*. Este mimetismo molecular permite la "tolerancia" de estos microorganismos, ayudando con esto a escapar de la respuesta inmune.<sup>2</sup>

Recientemente se ha reportado a *Helicobacter pylori* entre los agentes causales de la artritis reactiva, el mimetismo molecular de ésta y otras bacterias con ciertas moléculas de HLA no sólo tiene un papel en la patogenia, sino que determinan, a través de los diversos grados de reactividad antigenica cruzada, la diversidad clínica de los fenómenos extraarticulares que acompañan a las espondiloartropatías.<sup>27</sup>

Es evidente que ciertos microorganismos juegan un papel importante en la artritis reactiva; de tal forma, la historia natural de la infección artritogénica en la artritis reactiva se puede plantear de la siguiente forma: a) los microorganismos artritogénicos ingresan al organismo a través de diversos sitios extraarticulares, principalmente por mucosas (sitios de intercambio); b) los microorganismos pueden persistir en estos sitios y/o diseminarse hacia cavidades articulares por medio de una bacteremia recurrente (*Chlamydia*, *Borrelia*) o transportados por monocitos (*Yersinia*, *Salmonella*); c) los microorganismos viables (*Chlamydia*, *Mycoplasma*) o simples restos bacterianos (antígenos de *Yer-*

*sinia*, *Salmonella*, *Shigella*) pueden alcanzar el tejido sinovial. Y cuando se establece el contacto con el tejido sinovial se puede presentar alguno de los siguientes mecanismos: 1) la eliminación del microorganismo o de sus restos gracias a la respuesta del sistema inmune; 2) la persistencia de microorganismos viables o restos de éstos en un hospedero "tolerante", resultado del mimetismo molecular; 3) si se presenta una estimulación excesiva por parte del sistema inmune de un hospedero predispuesto se puede "disparar" la inflamación del tejido sinovial.

## Conclusión

La artritis reactiva es una respuesta inflamatoria a una infección distante al sitio de inflamación y, aunque los microorganismos no se presenten en las articulaciones inflamadas, se puede detectar antígenos de estos en las células sinoviales por medio de las técnicas de inmunofluorescencia o microscopía electrónica.

Se plantea que el intestino y el aparato urinario sirven de puertas de entrada a los microorganismos responsables de la artritis reactiva, siendo una tarea importante aclarar el mecanismo por el cual los antígenos microbianos llegan a la articulación, ya que la persistencia de estos juega un papel importante en la patogenia de la inflamación aguda y crónica.

De los microorganismos mencionados en este trabajo cabe señalar que *Yersinia*, *Helicobacter* y *Ureaplasma* secretan ureasa, la cual transforma la urea en amonio y dióxido de carbono. Dicha producción de ureasa tiene un papel importante en la virulencia y parece ser también el factor artritogénico, además de la liberación de mediadores inflamatorios sistémicos como el factor de necrosis tumoral, endotoxinas, catalasas o citocinas vacuolizantes. De tal forma, la combinación y expresión genética de los diversos microorganismos involucrados en la artritis reactiva determinará la producción de citocinas y el potencial patogénico.

## Referencias

1. Gordon FB, Quan AL, Steinman TI, Philip RN. Chlamydia isolates from Reiter's syndrome. *Br J Venerol Dis* 1973; 49: 376-379.
2. Sibilia J, Limbach F-X. Reactive arthritis or chronic infectious arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 580-587.
3. Povedano J, Garcia-Lopez A, Iglesia JL. Artritis reactiva: Estado actual del conocimiento. *Rev Esp Reumatol* 1995; 22: 205-211.
4. González CM. Artritis reactiva. Estudio clínico de 27 pacientes. *Rev Cubana Med* 1999; 38: 98-104.
5. Bas S, Griffais R, Kvien TK, Glennas A, Melby K, Vischer TL. Amplification of plasmid and chromosome Chlamydia DNA in synovial fluid of patients with arthritis and undifferentiated seronegative oligoarthritis. *Arthr Rheum* 1995; 38: 1005-1013.
6. Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Thomas BJ, Keat AC. Detection of *Chlamydia trachomatis* DNA in joint of reactive arthritis patients by polymerase chain reaction. *Lancet* 1992; 340: 81-82.
7. Braun J, Tuszewski M, Eggens U, Mertz A, Schauer-Petrowskaja C, Doring E. Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequences of multiple bacterial species in patients with spondylarthropathies and other arthritides. *J Rheumatol* 1997; 24: 1092-1100.
8. Wilkinson NZ, Kingsley GH, Jones HW, Sieper J, Braun J, Ward ME. The detection of DNA from a range of bacterial species in the joints of patients with a variety of arthritides using a nested, broad-range polymerase chain reaction. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 260-266.
9. Gaston JS, Cox C, Granfors K. Clinical and experimental evidence for persistent Yersinia infection in reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2239-2242.
10. Ekman P, Nikkari S, Putto-Laurila A, Toivanen P, Granfors K. Detection of *Salmonella infantis* in synovial fluid cells in patients with reactive arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 2485-2488.
11. Schumacher HR Jr, Gerard HC, Arayssi TK, Pando JA, Branigan PJ, Saaiibi D. Lower prevalence of *Chlamydia pneumoniae* DNA compared with *Chlamydia trachomatis* DNA in synovial tissue of arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1889-1893.
12. Haier J, Nasralla M, Franco AR, Nicolson GL. Detection of mycoplasmal infections in blood of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 504-509.
13. Schaeverbeke T, Gilroy CB, Bebear C, Dehais J, Taylor-Robinson D. *Mycoplasma fermentans* in joints of patients with rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. *Lancet* 1996; 347: 1418.
14. Jansson E. Isolation of fastidious mycoplasma from human sources. *J Clin Pathol* 1971; 24: 650-652.
15. Windsor GD, Nicholls A, Mini RN, Edward RM, Dumone DC. Search for mycoplasma in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1974; 33: 70-74.
16. Mardh PA, Nilsson FJ, Bjelle A. Mycoplasmas and bacteremia in synovial fluid from patients with arthritis. *Ann Rheum Dis* 1973; 32: 319-325.
17. Schaeverbeke T, Vernhes JP, Lequen L, Bannwarth B, Bébérard C, Dehais J. Mycoplasmas and arthritis. *Rev Rheum* 1997; 64: 120-128.
18. Taylor-Robinson D, Schaeverbeke T. Mycoplasmas in rheumatoid arthritis and other human arthritides. *J Clin Pathol* 1996; 49: 781-782.
19. Razin S, Yogeve D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998; 62: 1094-1156.
20. Cole BC, Cassell GH. Mycoplasma infection as models of chronic joint inflammation. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 1375-1381.
21. Rottem S. Interaction of mycoplasmas with host cells. *Physiol Rev* 2003; 83:417-432.
22. Gerard HC, Branigan PJ, Schumacher HR Jr, Hudson AP. Synovial *Chlamydia trachomatis* in patients with reactive arthritis/Reiter's syndrome are viable but show aberrant gene expression. *J Rheumatol* 1998; 25: 734-742.
23. Montgomery RR, Malawista SE, Feen KJM, Bockenstedt LK. Direct demonstration of antigenic substitution of *Borrelia burgdorferi* ex vivo: Exploration of the paradox of the early immune response to outer surface proteins A and C in Lyme disease. *J Exp Med* 1996; 183: 261-269.
24. Inman RD, Chiu B. Synoviocyte-packed *Chlamydia trachomatis* induces a chronic aseptic arthritis. *J Clin Invest* 1998; 102: 1776-1782.
25. Haupl T, Hahn G, Ritting M, Krause A, Schoerner C. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in ligamentous tissue from a patient with chronic Lyme borreliosis. *Arthr Rheum* 1993; 36: 1621-1626.
26. Rivera A, Yañez A, Leon-Tello G, Gil C, Giono S, Barba E, Cedillo L. Experimental arthritis induced by a clinical *Mycoplasma fermentans* isolate. *BMC Musculoskel Disord* 2002; 3: 1-7.
27. Morfin MB, Castillo RH. Poliartritis reactiva y dermatografismo doloroso por *Helicobacter pylori*. *Rev Alergia Mex* 2002; 49: 99-102.

## NOTA LUCTUOSA

Con profunda tristeza comunicamos el sensible fallecimiento del Maestro y entrañable amigo,

**DOCTOR DON GUILLERMO SANTOSCOY GÓMEZ**

destacado Patólogo Clínico, miembro fundador de la Asociación Latinoamericana de Patología Clínica, de la Federación Mexicana de Patología Clínica, del Colegio de Médicos Patólogos Clínicos de Jalisco y maestro de numerosas generaciones de colegas mexicanos.

*Descanse en paz*