

TRABAJOS ORIGINALES

MODIFICACIONES IMPUESTAS POR EL RASGO QUERATOCONJUNTIVITIS SICCA A LAS MANIFESTACIONES REUMATICAS DE LA HEPATITIS CRONICA ACTIVA

Dr. Raúl Bistué, Profesor Adjunto de la Cátedra de Clínica Médica II.

Dr. Carlos D. Scognamiglio, Jefe de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Clínica Médica II.

Dra. Clara Smuckler de Carena, Jefa de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Clínica Médica II.

Dra. Elena Ramos de Guevara, Bioquímica - Jefa del Laboratorio de Reumatología de la Cátedra de Clínica Médica II.

Servicio de Clínica Médica III - Hospital Central - Mendoza, Argentina.

RESUMEN

Se efectuó un estudio para averiguar la prevalencia de queratoconjuntivitis sicca (QS) en pacientes con hepatitis crónica activa (HCA) y determinar diferencias clínico-humorales, de interés reumatológico, en los grupos con y sin ella.

De 50 pacientes con HCA, probada por biopsia, en 31 se efectuó estudio para QS por oftalmólogo.

Se tabularon datos relativos a: manifestaciones reumatológicas, radiología, estudio inmunológico, fenómeno de Raynaud y antígeno de la superficie del virus B de la hepatitis.

Dieciséis pacientes (51,6 %) tuvieron QS.

El estudio comparativo de los dos grupos demostró: a) las HCA con QS tuvieron una mayor prevalencia de células LE positivas (10 pacientes del total - 62,5 %), frente a los pacientes que no presentaban trastornos oculares ($p < 0,005$); b) factor reumatoide por el test del látex, fue positivo en 11 de 16 pacientes del primer grupo (68,7 %), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,005$); c) hipergammaglobulinemia en los grupos con y sin ella, sí existieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0005$).

En cuanto al fenómeno de Raynaud, no se observaron diferencias. Igualmente para hipocomplementemia y antígeno de la superficie del virus B de la hepatitis.

SUMMARY

Thirty-one out of 50 patients with chronic active hepatitis (CAH) were studied to determine the prevalence of keratoconjunctivitis sicca (KS).

Sixteen out of 31 patients had KS.

They were compared regarding the clinical and serological features of the rheumatic complaints with patients having normal ocular studies.

We found similar clinical manifestations in both groups; however in the group with KS a higher prevalence of positive LE cells and rheumatoid factor in serum was observed.

The levels of hypergammaglobulinemia were higher in this group.

INTRODUCCION

En un estudio previo sobre 50 pacientes con HCA probada por biopsia, estudiamos la prevalencia y características de las manifestaciones reumáticas, tales como: artralgias, artritis, mialgias, radiología de las articulaciones afectadas, fenómeno de Raynaud. Asimismo se efectuó estudio para quera-

toconjuntivitis sicca (QS) en 31 pacientes.

Vista la elevada frecuencia de este último rasgo en los pacientes estudiados (51,6 %), se pensó en evaluar las modificaciones que el mismo puede imponer a aquellas, tanto desde el punto de vista clínico como humoral, con el objeto de establecer las diferencias que pudieran aparecer.⁽¹⁾

Es un hecho conocido que la QS impone variaciones clínicas y humorales a las colagenopatías, cuando se asocia a ellas. Tal es el caso de la artritis reumatoidea, donde se observa un mayor número de vasculitis, mayor agresividad sistémica, aumento de la frecuencia del compromiso pleuropulmonar, títulos más elevados de factor reumatoide, etcétera.^(2, 3, 4, 5, 6, 7)

El propósito del presente trabajo es caracterizar y establecer las diferencias clínico-humorales que pudieran encontrarse en la HCA con y sin ella, con el objeto de aportar datos a las características clínicas de esta entidad nosológica.

MATERIAL Y METODOS

Todos los pacientes estuvieron internados durante un lapso no menor de 20 días, entre 1970 y 1981, en un Departamento de Medicina Interna. Fue fundamental la evaluación del paciente previa a todo tratamiento.

Todas las biopsias hepáticas fueron estudiadas, desde el punto de vista anatomopatológico, siguiendo los criterios de Sheila Sherlock.

Las manifestaciones musculoesqueléticas se caracterizaron para determinar: frecuencia, patrón de afectación articular y/o muscular, evolución, anomalías humorales y ampliar algunos aspectos vinculados a la presencia del antígeno de superficie en el grupo de pacientes que presentaba QS y en el que no la presentaba.

Todos los pacientes tuvieron biopsia hepática probatoria y se tabularon datos relativos a: artralgiyas, artritis, mialgias, rigidez matinal, deformación articular, dolor en columna vertebral, radiología de las áreas articulares afectadas, fenómeno de Raynaud y el estudio para queratoconjuntivitis sicca (QS) en 31 pacientes, que requirió no solamente el test de Schirmer anormal, sino además alteraciones del humor preocular por examen con lámpara de hendidura, a fin de detectar la presencia de grumos, película precorneana u otras alteraciones de la viscosidad y lesiones detectables por tinción con fluoresceína.

Se excluyeron los pacientes que previa o simultáneamente tuvieran el diagnóstico de colagenopatía definida, alcoholismo o diabetes.

Los datos de laboratorio especialmente registrados fueron: proteinograma por electroforesis, considerándose hipergammaglobulinemia a valores superiores a 1,40 g %; factor reumatoide (FR) en suero, por el test del látex, considerándose positivos valores de 1:160 ó mayores; células LE, por el método de defibrinación; nivel de complementemia, por el método de Dacie expresado en CH50 por ml (VN entre 70-150); factores antinucleares por inmunofluorescencia; anticuerpos anti-ácido desoxirribonucleico nativo, por hemaglutinación pasiva; antígeno de la superficie del virus B de la hepatitis (HBs. Ag.) por contrainmunolectroforesis; fosfatasa alcalina (FAL), transaminasa glutámico oxalacética (GOT), transaminasa glutámico pirúvica (GPT), creatinofosfoquinasa (CPK), por técnicas espectrofotométricas; crioglobulinemia por precipitación.

El tratamiento estadístico fue realizado por la prueba del chi cuadrado y el test de Student.

RESULTADOS

De 31 pacientes con estudio ocular para QS, se establecieron dos grupos: 16 pacientes con QS y 15 sin QS. De los pacientes con QS, 14 fueron mujeres y 2 fueron hombres. Sus edades oscilaron entre 38 y 72 años, con una media de 51.7 años (fig. 1).

Q.S. EN H.C.A.

PACIENTES		SEXO		EDAD		
HCA con QS	HCA sin QS	F	M	Maxima	Minima	Media
16	-	14	2	72	38	51,7
-	15	10	5	73	18	52,2

Figura 1

Dentro de ambos grupos, comparando los aspectos clínicos pudo comprobarse: la presencia de artritis en 7 pacientes de 16 con QS y en 3 sin QS; artralgiyas en 12 pacientes del grupo QS positivo y en 9 del grupo QS negativo; mialgias estuvieron presentes en 5 de 16 pacientes con QS y en 8 de 15 sin QS; deformidad articular en 4 pacientes con QS y en 1 enfermo sin QS; rigidez matinal se observó en 7 pacientes con QS frente a 2 del grupo sin QS, diferencia ésta que resulta estadísticamente significativa ($p < 0,05$); dolor en columna vertebral lo presentaron 5 pacientes del primer grupo y 4 del segundo; fenómeno de Raynaud estuvo presente en 2 pacientes de ambos grupos; erosiones radiológicas presentaron 3 pacientes con QS y 1 paciente sin QS (fig. 2).

Q.S. EN H.C.A. COMPARACION DE ASPECTOS CLINICOS

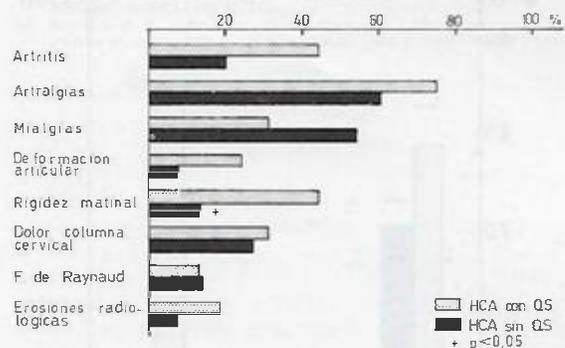


Figura 2

Comparando aspectos humorales en los 2 grupos establecidos para el presente estudio, se pudo comprobar: que los pacientes con QS fueron para el HBs. Ag. positivo 4 de 15 pacientes; para positividad de células LE, 10 de 16; para el test del látex positivo (FR), 11 de 16; hipocomplementémicos, 6 de 13, e hipergammaglobulinémicos, 14 de 16.

Para el segundo grupo, es decir pacientes con HCA sin QS, se encontró: HBs. Ag. positivo en 5 de 13 enfermos; células LE positivas, en 2 de 14; test

del látex positivo, en 5 de 15; hipocomplementemia, en 6 de 13, e hipergammaglobulinemia, en 13 de 15.

Los dos parámetros humorales, con diferencias estadísticamente significativas, fueron: la presencia de células LE y el test del látex positivo en los pacientes con HCA y QS ($p < 0,05$ y $p < 0,005$, respectivamente) (fig. 3).

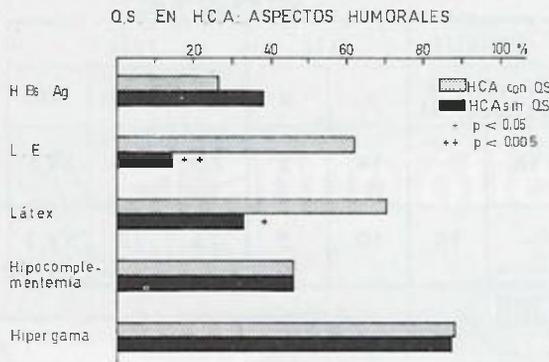


Figura 3

Con respecto al test del látex en suero para FR, se pudo notar que los pacientes del primer grupo presentaban títulos más elevados, con diferencias estadísticamente significativas con respecto al segundo grupo. Igualmente con referencia a las cifras de hipergammaglobulinemia ($p < 0,0005$ en ambos casos) (fig. 4).

Q.S. EN H.C.A.: ASPECTOS HUMORALES

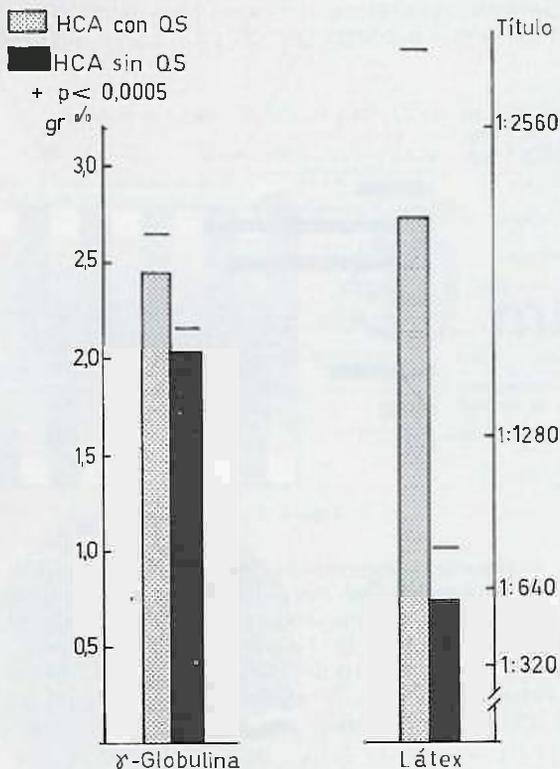


Figura 4

DISCUSION

Dentro de los 2 grupos establecidos, pacientes con HCA que presentaban o no QS y de acuerdo con los datos obtenidos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los parámetros clínicos en general. Sin embargo, pudo comprobarse una mayor frecuencia del número de pacientes que presentaban síntomas y/o signos que indican un compromiso articular más agresivo, tales como: artritis, deformación articular y erosiones óseas radiológicas en aquellos pacientes que presentaban QS.

En cambio en la parte humoral pudo observarse una mayor prevalencia de positividad de células LE, mayor positividad del test del látex en suero para FR, con títulos considerablemente más elevados e igualmente una más significativa cifra de niveles de hipergammaglobulinemia. Es decir, marcadores humorales que representan una mayor agresividad sistémica; similar a la que el rasgo QS impone cuando se asocia a colagenopatías.

En trabajos anteriores habíamos encontrado que la presencia del HBs. Ag. no establece cambios en las manifestaciones reumáticas de la HCA, excepto para la positividad de las células LE, cuya mayor prevalencia se observó en los pacientes que no tenían el HBs. Ag.^{1, 8, 9, 10, 11}

Igualmente, en el presente informe no hallamos que en los dos grupos de HCA (con QS y sin ella), se presenten diferencias por la presencia de HBs. Ag., por lo menos estadísticamente significativas.^{12, 13, 14}

Es sabido que la HCA presenta una amplia gama de manifestaciones sistémicas que han sido vinculadas a fenómenos inmunológicos. Tanto desde el punto de vista clínico como humoral, hay hechos que avalan esto último.

Ello abarcaría, clínicamente, la presencia de una poliartrosis no deformante de pequeñas y grandes articulaciones, pericarditis, pleuresía y otras enfermedades pulmonares, eritema nudoso y erupción cutánea reportada como "vasculitis alérgica" por biopsia.^{11, 15}

Dentro de estas manifestaciones se han descrito, además, enfermedades renales, en un espectro que va desde la albuminuria leve hasta casos severos de glomerulonefritis y síndrome nefrótico; que en ocasiones han sido relacionadas con el depósito en los glomérulos de complejos anticuerpo HBs. Ag.

Igualmente la presencia de trombocitopenia, leucopenia, neutropenia y anemia hemolítica Coombs positiva.^{4, 16}

La presencia de células LE, positividad del factor reumatoide y la demostración de otros autoantígenos, constituyen la reafirmación de esto último, desde el punto de vista humoral.

Se ha demostrado que en la HCA, la presencia de QS, xerostomía y una acidosis tubular renal; constituyentes del síndrome de Sjögren, de alguna manera están vinculados a la lesión hepática primaria, pudiendo decirse que constituyen entidades asociadas.^{5, 7, 16, 17}

La frecuencia con que estas manifestaciones han sido encontradas parece depender del énfasis con que hayan sido buscadas, ya que a veces se presentan en forma subclínica.^{5, 18}

Por lo señalado anteriormente, nosotros encontramos que los pacientes que presentan una QS asociada a la HCA, desde el punto de vista de las manifestaciones reumáticas tanto clínicas como humorales, se comportan como lo hacen las collagenopatías, artritis reumatoidea por ejemplo, cuando este rasgo está presente. Es decir presentando un mayor desenfreno inmunológico.

Por otra parte, la presencia de este rasgo en un gran número de pacientes con HCA es otro elemento en apoyo de la existencia de fenómenos inmunológicos en esta entidad nosológica.

El papel del sistema inmune en la HCA no está claramente definido. Cuando se describió la HCA en mujeres jóvenes, en 1951 por Kunkel y asociados, se consideró a ésta como una enfermedad inflamatoria en la cual un ataque inmune sobre el hígado constituía el acontecimiento primario. El término "hepatitis lupóide" con que se designó a esta enfermedad fue debido a la presencia de células LE.^(11, 18)

Ulteriores investigaciones, hasta ahora, han sugerido relaciones inmunes, como es la presencia de anticuerpos contra autoantígenos en muchos pacientes con HCA, al igual que en la cirrosis biliar primaria.

Recientemente se ha señalado la posibilidad de que linfocitos sensibilizados específicamente provoquen un ataque contra el hígado en la HCA.^(16, 19, 20, 21)

Ultimamente, Runyon y colaboradores han enfatizado en que la superposición de manifestaciones extrahepáticas, similares en un todo a las que pueden presentarse en las enfermedades del colágeno, hacen problemático el poder clasificar a alguno de estos pacientes con seria enfermedad hepática como teniendo una collagenopatía, lupus eritematoso sistémico por ejemplo, coincidiendo con la HCA o siendo ésta una manifestación de la collagenopatía o representando una enfermedad autoinmune del hígado con fenómenos asociados, de tal manera que sugieren el diagnóstico de una enfermedad definida del tejido conectivo.⁽²²⁾

BIBLIOGRAFÍA

1. Bistue, R., Smuckler de Carona, C., Stognamilo, C. D., Martínez, L., Puebla de Prieto, M. "Manifestaciones reumáticas en 50 casos de hepatitis crónica activa". *Medicina*, 41:401-406, Buenos Aires, 1981.
2. Alarcón Segovia, D. "Introducción a la reumatología". Editor: Donato Alarcón Segovia, México D.F., 1977, cap. 36, pág. 153.
3. Dicker, J. L. "Arthritis and allied conditions". Hollander, J. L. y Mc Carv, D. J., Lea and Febiger, Filadelfia, 1974, cap. 11.
4. Moskowitz, R. W. "Reumatología clínica". Salvat edición española, Barcelona, 1977, cap. 10, pág. 153.
5. Redeker, A. G. "Chronic hepatitis". Symposium in diseases of the liver. *Med. Clin. N. Amer.*, 59:863, 1975.
6. Sherlock, S. "Enfermedades del hígado y del sistema biliar". Editorial Beta edición española, Buenos Aires, 1976, pág. 328.
7. Thaler, H. "El hígado y sus enfermedades". Editorial Científico Médica edición española, Barcelona, 1978, pág. 244.
8. Almeida, J. D., Waterson, A. P. "Immune complexes in hepatitis". *Lancet*, 2:983, 1969.
9. Beam, A. C., Kunkel, H. G., Slater, R. J. "The problem of chronic liver disease in young women". *Am. J. Med.*, 21:3, 1956.
10. McKay, I. R., Papper, H. "Immunopathogenesis of chronic hepatitis. A review". *Aust. N. Z. Med.*, 1:79, 1973.
11. Maddahian, M. J., Rudnan, G. P., Cooper, W. M., Fennell, R. H. "Chronic active (lupoid) hepatitis. A clinical, serological and pathological study of 20 patients". *Ann. Int. Med.*, 62:425, 1965.
12. Pérez, V., Gorodisch, S. "Progresos en hepatitis viral". *Medicina*, 17:54, Buenos Aires, 1977.
13. Summerskill, W. H. J. "Chronic hepatitis". *Am. J. Dig. Dis.*, 20:1087, 1975.
14. Wright, R., Mc Collum, R. W., Klatskin, G. "Australia antigen in acute and chronic liver disease". *Lancet*, 2:117, 1969.
15. Mistlis, S. P., Blackburn, C. R. B. "Active chronic hepatitis". *Am. J. Med.*, 48:484, 1970.
16. Colding, P. L., Bawn, L., Mason, A. M. S., Taylor, E. "SiCCA complex in liver disease". *Brit. Med. J.*, 4:340, 1970.
17. Webb, J., Whaley, K., Mac Sween, R. N. M., Nukig, G., Garson, W., Buchanan, W. W. "Liver disease in rheumatoid arthritis and Sjögren Syndrome. Prospective study using biochemical and serological markers of hepatic dysfunction". *Ann. Rheum. Dis.*, 34:70, 1975.
18. Kunkel, H. G., Ahrens, E. H., Eisenminger, W. J., Bongiovanni, A. M., Slater, R. J. "Extreme hypergammaglobulinemia in young women with liver disease of unknown etiology". *J. Clin. Invest.*, 30:554, 1951.
19. Klatskin, G., Kantor, F. S. "Mitochondrial antibody in primary biliary cirrhosis and other diseases". *Ann. Int. Med.*, 77:533, 1972.
20. Scumacher, H. R., Gail, E. P. "Arthritis in acute hepatitis and chronic active hepatitis. Pathology of the synovial membrane with evidence for the presence of Australia antigen in synovial membranes". *Am. J. Med.*, 57:655, 1974.
21. Wands, J. R., Alpert, E., Isselbacher, K. J. "The pathogenesis of arthritis associated with acute HBs Ag positive hepatitis. Complement activation and characterization of circulating immune complexes". *Gastroenterology*, 67:1113, 1974.
22. Runyon, B. A., Labrecque, D. R., Aduras, S. "The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus". *Am. J. Med.*, 69:187, 1980.