

ESPONDILOARTROPATIAS

Dr Santiago Rivero
Dr. Gustavo Monckeberg

Definición:

Grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por el compromiso inflamatorio de la columna vertebral (espondilitis), las articulaciones axiales (sacroiliitis) y en algunos de ellos, las articulaciones periféricas, en forma de oligoartritis asimétrica de predominio en extremidades inferiores. Pueden cursar con compromiso extra articular, donde destaca la enfermedad inflamatoria ocular, el compromiso mucocutáneo y la entesopatía. Característicamente presentan factor reumatoideo negativo. Además tienen asociación genética importante con moléculas HLA clase I, especialmente con algunos alelos del HLA B27.

Incluye los siguientes cuadros clínicos:

- Espondiloartritis anquilosante (EEA).
- Artritis reactiva.
- Artritis psoriática.
- Artritis enteropática (asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (EII), tales como la enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa).
- Espondiloartropatía juvenil.
- Espondiloartropatía indiferenciada.

Epidemiología:

La prevalencia estimada de espondiloartropatías en población caucásica es de un 1.9 %, aunque existe una variación considerable en el mundo dependiendo de la etnia. En general, la frecuencia de la enfermedad va en paralelo con la presencia de HLA B27, que también es variable dependiendo de la población. De esta forma, la prevalencia es mayor en la población europea que en la caucásica americana. La prevalencia más alta ha sido descrita en ciertos grupos nativos americanos (Tabla 1).

Tabla 1. Prevalencia de HLA B27 en diferentes poblaciones:

- | | |
|------------------------------|--------|
| • Población general en Chile | 4 % |
| • Población blanca EEUU | 5-8 % |
| • Población negra EEUU | 1 % |
| • Europeos | 7-20 % |
| • Asiáticos | 7 % |

- Nativos americanos (Haidas) 50 %

Aproximadamente el 2 % de los individuos HLA B27 (+) desarrollarán la enfermedad. Sin embargo, el riesgo aumenta significativamente en aquellos individuos HLA B27 (+), en los que existe historia familiar de espondiloartropatía en parientes de primer grado, llegando hasta un 20 %.

La frecuencia de HLA B27, es diferente en las distintas enfermedades referidas previamente (Tabla 2).

Tabla 2. Espondiloartropatías y asociación con HLA B27 (+):

• EAA	90 %
• Artritis reactiva	50-80 %
• Espondiloartropatía juvenil	80 %
• Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)	50 % (con compromiso axial)
• Psoriática	50 % (con compromiso axial)
• Caucásicos sanos	5-8 %

Se ha planteado el rol de diferentes agentes infecciosos como gatillantes de la enfermedad, siendo el mejor ejemplo de esto la artritis reactiva o síndrome de Reiter. La artritis reactiva se clasifica en 2 grupos según el sitio de infección: entérica o urogenital.

También se ha planteado la relación entre infección persistente en placas psoriáticas con Estreptococo grupo A y la presencia de artritis.

Por otro lado la mucosa intestinal es una puerta de entrada conocida, en alrededor de la mitad de los pacientes con EEA y un porcentaje menor de los con artritis psoriática, se ha encontrado inflamación subclínica del ileon terminal por colonoscopia. Se especula que la inflamación crónica aumentaría la permeabilidad de la mucosa intestinal a microorganismos entéricos como la Klebsiella pneumonia.

En el líquido sinovial se han podido identificar antígenos bacterianos (DNA bacteriano por PCR), sin embargo, los cultivos son por definición negativos.

Gérmenes relacionados a espondiloartropatías:

- Artritis reactiva:
 - a) Intestinal: Shiguella, Salmonella, Campylobacter, Yersinia y Clostridium.
 - b) Urogenital: Chlamydea y Ureaplasma.
- Placas psoriática cutánea: Estreptococo grupo A.
- EEA: Klebsiella (inflamación intestinal subclínica y traslocación de gérmenes entéricos).

Patogenia:

Para iniciar una respuesta inmune es necesario el reconocimiento antigénico por parte de los linfocitos T. De esta forma, células dendríticas presentadoras de antígenos, procesan el antígeno y lo exponen en su superficie sobre moléculas HLA, para que sean reconocidas por linfocitos T, a través de receptores de membrana (TCR).

Los HLA clase I activan linfocitos T CD8 o citotóxicos, para la eliminación de células infectadas y tumorales. Los HLA clase II, en cambio, activan linfocitos T CD4 o de ayuda, para coordinar la respuesta inmune por medio de la producción de citoquinas.

El rol potencial del HLA B27 en las espondiloartropatías, se apoya en los hallazgos de aparición de la enfermedad, en ratas transgénicas que expresan el gen para HLA B27. Estas ratas transgénicas preservadas en medios libres de gérmenes se mantienen sanas, lo que sugiere también la necesidad de un gatillante ambiental.

La respuesta artrítogénica involucra péptidos microbianos específicos, que se unen al HLA B27 de células presentadoras de antígenos, para ser expuestos a linfocitos T CD8. La inducción de autoreactividad para antígenos propios, se produce como resultado de reacción cruzada entre secuencias peptídicas o epítopes del microorganismo infectante y una porción de la molécula de HLA.

Síntomas y signos:

El cuadro clínico característico de las espondiloartropatías, se puede agrupar en manifestaciones articulares y extraarticulares.

a) Compromiso articular y de partes blandas asociadas:

- Dolor espinal inflamatorio: es el dolor cervical o lumbar que tiene comienzo insidioso, afecta personas < de 40 años, dura al menos 3 meses, se asocia a rigidez matinal, mejora con la actividad y empeora con el reposo y frecuentemente interfiere con el sueño.
- Sacroiliitis: inflamación de la articulación sacroilíaca, que se manifiesta por dolor glúteo inflamatorio y alternante. Puede ser bilateral como en la EAA o unilateral como en la artritis psoriática.
- Artritis periférica: comienzo agudo, predomina en las extremidades inferiores, especialmente rodillas, tobillos y pie. Típicamente oligoarticular y asimétrica. Se acompañan de signos inflamatorios muy prominentes.

- Entesopatía: la entesitis o inflamación de la entésis (zona de inserción de los tendones, ligamentos, fascia o cápsula articular en el hueso), es relativamente específica de espondiloartritis. La entesitis provoca destrucción ósea, lo que lleva a erosiones, formación de nuevo hueso y finalmente anquilosis. Estudios con RNM sugieren que la inflamación también afecta a la médula ósea adyacente. Las entesitis más frecuentes son:
 - Talalgia: entesitis que afecta la inserción del tendón de Aquiles y/o del ligamento de la fascia plantar en el calcáneo. Se manifiesta por dolor y enrojecimiento en la región del talón y planta del pie. El paciente refiere dolor para caminar y la palpación de la zona resulta intensamente dolorosa.
 - Dactilitis: la inflamación no está confinada a la articulación, si no que existe además inflamación de la entésis de los tendones de los dedos, lo que explica el aspecto de dedo en salchicha. Se pueden afectar uno o múltiple dedos.
 - Compromiso de la musculatura intercostal, produce dolor tipo pleurítico de la caja torácica.

b) Compromiso extraarticular:

- Enfermedad inflamatoria ocular: la artritis reactiva se acompaña frecuentemente de conjuntivitis que suele ser transitoria. La uveítis puede ser la primera manifestación de una espondiloartritis anquilosante, habitualmente tiene inicio agudo, unilateral y se presenta con ojo rojo, dolor y fotofobia.
- Úlceras orales transitorias, únicas o múltiples, indoloras y frecuentemente no observadas por el paciente.
- Balanitis circinada: úlceras de aspecto serpiginoso ubicadas en el glande, alrededor del meato uretral, con bordes bien definidos e indoloros. En los pacientes circuncidados adquieren aspecto hiperqueratótico y pueden formar escaras dolorosas.
- Keratoderma blenorragica: lesiones cutáneas palmares y plantares similares a la psoriasis pustular. Comienzan como lesiones vesiculares de borde eritematoso y progresan para formar máculas, pápulas y nódulos de aspecto hiperqueratótico.

- Fanéreos: engrosamiento del lecho ungueal, onicolísis.
- Evidencias de infección previa:
 - Urogenital: uretritis o cervicitis dentro de un mes previo al inicio de la artritis. En el hombre se puede presentar con descarga uretral y disuria. Está descrita la prostatitis. En la mujer frecuentemente se presenta como flujo genital asintomático.
 - Intestinal: diarrea dentro de un mes previo al inicio de la artritis.
- Compromiso intestinal: está descrita la inflamación de la mucosa intestinal en aproximadamente la mitad de los pacientes con pelviespondilopatías. En general es de curso silente. Existen 2 tipos de lesión a la colonoscopia; agudas, que se asemejan a una enterocolitis bacteriana y crónicas, que pueden ser indistinguibles de una enfermedad de Crohn.

Laboratorio e imágenes:

- Laboratorio general: parámetros inflamatorios elevados como leucocitosis, VHS y PCR. El hemograma también puede mostrar anemia normocítica, normocrómica. Se correlacionan con actividad de la enfermedad.
- Líquido sinovial: características inflamatorias, con cultivos y estudio de cristales negativos.
- Microbiología: para definir la asociación con infección bacteriana, se debe efectuar estudios bacteriológicos de acuerdo a la sospecha clínica. Coprocultivo en presencia de diarrea. Urocultivo, cultivo de secreción uretral o flujo genital, en presencia de síntomas urogenitales. Serología y PCR para Chlamydia trachomatis.
- HLA B27: su valor diagnóstico es discutible. Puede tener valor pronóstico.
- HIV: en algunas zonas del mundo, donde la infección por VIH se ha hecho epidémica, la espondiloartritis puede ser una manifestación frecuente.
- Imágenes:

- Columna: se pueden ver sindesmofitos (proliferación ósea inducida por la entesopatía espinal.), calcificación de ligamentos, discos y finalmente anquilosis (caña de bambú).
- Articulación sacroilíaca: la radiografía muestra sacroiliitis con pérdida del margen del hueso compacto. Erosiones en el tercio inferior, disminución del espacio y esclerosis. La RNM y el TAC detectan cambios más precoces. Primero se compromete el hueso ilíaco y posteriormente el sacro.
- Articulaciones periféricas: la radiología muestra entesopatía erosiva y espolón del calcáneo, entesopatía de la tuberosidad isquiática, tibial y trocánter. Además en la artritis psoriática se compromete principalmente la mano a nivel de IFDs, con disminución uniforme del espacio articular, erosiones destructivas, proliferación ósea marginal y aumento de partes blandas fusiforme. La RNM muestra precozmente edema óseo en relación a la entesitis.

Diagnóstico:

Los criterios diagnósticos más aceptados en el estudio de las espondiloartropatías, son basados en hallazgos clínicos que no dependen de una confirmación radiológica. Tienen una sensibilidad y especificidad de 86 % y 87 % respectivamente:

Criterios I: uno de:

- Dolor espinal inflamatorio. Dolor lumbar, dorsal o cervical con al menos 4 de las siguientes 5 características: < de 40 años, comienzo insidioso, > de 3 meses, asociado a rigidez matinal y que mejora con el ejercicio.
- Sinovitis asimétrica o de predominio en extremidades inferiores.

Criterios II: con uno o más de:

- Historia familiar. Presencia en familiares de 1° ó 2° grado de EAA, psoriasis, uveitis aguda, artritis reactiva, EII.
- Psoriasis.
- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII).
- Uretritis, cervicitis o diarrea aguda dentro de 1 mes anterior a la artritis.
- Dolor glúteo alternante.
- Entesopatía.
- Sacroiliitis radiológica (> grado 2 si bilateral o > grado 3 si unilateral)

Cuadros Clínicos:

A continuación se mencionan las características clínicas más frecuentes de cada una de las espondiloartropatías antes mencionadas (Tabla 3).

Espondiloartritis Anquilosante:

Prototipo de las pelviespondilopatías seronegativas. Los síntomas aparecen generalmente en adultos jóvenes, es rara después de los 45 años. Es 3 veces más frecuente en hombres. La primera manifestación clínica es el lumbago inflamatorio en el 75 % de los casos. Formas frecuentes de entesitis es la fasciitis plantar, la tendinitis aquiliana y la costocondritis. La artritis de cadera y hombro es frecuente (50 %). Puede haber síntomas constitucionales como CEG, baja de peso y fiebre.

Dentro del compromiso extraarticular destacan: uveitis anterior (iritis o iridociclitis) en el 25 % de los casos, aortitis e insuficiencia aórtica, bloqueo AV completo, fibrosis pulmonar apical bilateral, síndrome nefrótico asociado a amiloidosis secundaria o nefropatía por IgA y compromiso neurológico secundario a fracturas vertebrales (paraplejía, acuda equina).

Al examen físico a nivel cervical hay disminución de la movilidad y en etapas terminales rigidez. A nivel lumbar el test de Schober nos permite objetivar la limitación de la flexión lumbar y monitorizar la progresión de la enfermedad (normal > de 5 cm). Prueba de la expansión torácica < de 2.5 cm. Se puede encontrar dolor a la palpación de sacroilíacas, tendón de Aquiles y/o fascia plantar.

La radiología muestra sacroiliitis bilateral con erosión, esclerosis y finalmente fusión. A nivel espinal se observan squaring (vértebras cuadradas) y fusión de cuerpos vertebrales, sindesmofitos y finalmente caña de bambú.

En el laboratorio hay elevación de VHA, PCR y fosfatasas alcalinas. Puede verse anemia leve de enfermedad crónica. El FR y ANA son negativos. El HLA B27 es positivo en alrededor del 90 % de los casos.

Los criterios diagnósticos incluyen:

a) Diagnóstico:

1.- Criterios clínicos:

- Dolor lumbar más de 3 meses, con rigidez, que mejora con el ejercicio y no cede totalmente con el reposo.
- Limitación del movimiento tanto en el plano sagital como frontal.
- Limitación de la expansión torácica.

2.- Criterio radiológico:

- Sacroiliitis grado > 2 si bilateral y grado 3 ó 4 si unilateral.

b) Grado:

1.- Definitivo: radiológico + 1 clínico.

2.- Probable: los 3 clínicos o solo el radiológico.

La mayoría de los enfermos sigue un curso lentamente progresivo, hacia la rigidez de columna y restricción de la movilidad articular. Los episodios de inflamación articular se suceden hasta que el segmento se fusiona, una vez que la fusión se completa, no se produce más inflamación. Sin tratamiento los pacientes desarrollan deformaciones en flexión en el cuello, caderas y rodillas. Los pacientes con EAA tienen mayor frecuencia de fracturas de la columna, a la que contribuye la osteoporosis y fusión espinal.

Artritis Reactiva:

Es una artritis aséptica inducida por la respuesta del huésped a una infección entérica o urogenital. Descrita por Hans Reiter en 1916; se le denomina síndrome de Reiter cuando se presenta con la tríada clásica de artritis, uretritis y conjuntivitis. La constelación de estos hallazgos es infrecuente, por lo que se acuñó el término Reiter incompleto, que luego se abandonó por el nombre de artritis reactiva.

Los agentes causales son la Salmonella, Shigella flexneri, Yersinia enterocolitica, Campylobacter jejuni, Chlamydia y Ureaplasma urealyticum. La artritis aparece 2 a 4 semanas después de la diarrea o uretritis. La uretritis puede ser asintomática y manifestarse solamente como piuria aséptica. En el hombre habitualmente se encuentra disuria, secreción uretral e incluso epididimitis y prostatitis.

Los síntomas constitucionales son comunes; fiebre, fatiga, baja de peso y malestar general. El compromiso oligoarticular es característicamente muy inflamatorio (enrojecimiento, hinchazón y dolor) y afecta generalmente rodillas, tobillos y pies. Se puede ver dactilitis de los dedos del pie como resultado de artritis, tenosinovitis y periostitis simultánea. El 50 % de los casos tiene dolor lumbar por compromiso axial. El 75 % de los pacientes presenta recurrencias episódicas. Desarrollan EAA un 10 %.

Las manifestaciones extraarticulares son principalmente oculares (conjuntivitis y uveítis) y mucocutáneas (úlceras orales, keratoderma blenorrágica, balanitis circinada y onicolisis).

En forma frecuente están descritas también la aortitis, bloqueo AV, amiloidosis, nefropatía por IgA, neuropatía periférica, encefalopatía y mielitis transversa.

En el laboratorio se observa leucocitosis y trombocitosis, elevación de los reactantes de fase aguda (VHS y PCR), hipergamaglobulinemia (especialmente IgA). HLA B27 positivo hasta en el 80 % de los casos. Serología reumatológica negativa. Líquido sinovial inflamatorio. Cultivo de secreción uretral y coprocultivo. Serología de Yersinia, Chlamydia, Campylobacter. Técnicas de amplificación de DNA para Chlamydia pueden ser útiles.

En la radiología destaca entesopatía calcánea y sacroiliitis unilateral.

Artritis Psoriática:

La psoriasis es una enfermedad cutánea frecuente que afecta el 1 a 2 % de la población. La artritis psoriática afecta entre el 5 y 7 % de los pacientes con psoriasis, especialmente aquellos con compromiso ungueal. En el 70 % de los pacientes las lesiones cutáneas son

previas, el 15 % la presentación es concomitante y en el restante 15 % la artritis precede a la afección de la piel.

La enfermedad producto de una compleja interacción entre factores genéticos (el riesgo aumenta en 50 veces en familiares de primer grado), ambientales como infección, drogas, estrés y trauma (fenómeno de Koebner) e inmunológicos (monocitos productores de TNF alfa).

Existen 4 formas clínicas:

- a) Mono-oligoarticular con entesitis (30 a 50 %). Clásicamente se afecta una articulación grande con una o dos IFD. Se asocia a dactilitis.
- b) Poliarticular simétrica (30 a 50 %). Se afecta manos, pies, muñeca, codo, tobillo y rodilla. Predilección por IFD. Difícil de distinguir de la AR.
- c) Axial (5 %). Ocurre independiente de la artritis periférica. La sacroiliitis es poco sintomática y asimétrica.
- d) Mutilante (5 %). Se produce osteolisis de falanges y huesos del carpo. Clínicamente se observa el dedo telescopado.

En piel se observan las clásicas placas eritematoescamosas, bien delimitadas, de las superficies extensoras de codo y rodilla, cuero cabelludo, pabellón auricular y zona presaca. En uñas se puede observar la onicodistrofia psoriática que ese caracteriza por; pitting, onicosis, queratosis subungueal y decoloración café amarilla.

La radiología muestra erosión, proliferación ósea marginal, aumento de partes blandas fusiforme, periostitis. En la artritis mutilante se puede ver la lesión tipo “pencil in cup”. Asociación a HLA B27 de un 50 % cuando hay compromiso axial.

Artritis Enteropática

Las EII pueden asociarse a artritis tanto periférica como axial.

En el 10 a 20 % de los pacientes con Colitis Ulcerosa (CU) y Enfermedad de Crohn se puede observar artritis periférica, incluso puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Típicamente es migratoria, aditiva, oligoarticular y asimétrica. Reflejan actividad de la enfermedad. La colectomía es curativa en la CU. No tiene asociación con HLA B27.

El compromiso axial se ve en el 10 % de los casos, no se relaciona con actividad y se asocia en un 50 % con HLA B27.

Las manifestaciones extraarticulares son frecuentes: úlceras orales dolorosas, fiebre, baja de peso, uveítis anterior y a nivel cutáneo el Hypoderma gangrenoso en la CU y el eritema nodoso en Crohn.

El 60 % de los pacientes con CU tiene ANCA positivo.

Se debe mencionar también la Enfermedad de Whipple, producida por la infección por un actinomicete gram positivo; *Tropheryma whippelii*. Se caracteriza por Esteatorrea, baja de peso, fiebre poliartitis simétrica aditiva, serositis, poliadenopatías, Hiperpigmentación, uveítis, encefalopatía, parálisis ocular. Está descrita también la sacroiliitis HLA B27 (+).

Tabla 3. Resumen Comparativo de las Espondiloartropatías.

	EAA	A. Reactiva	A. Psoriática	A. Enteropática	A. Juvenil
Edad	Adulto joven < de 40 años	Adulto	Adulto	Adulto	8 – 18 años
Sexo (M:F)	3:1	Predominio hombres	Igual M:F	Igual M:F	Predominio hombres
Inicio	Insidioso	Agudo	Variable	Insidioso	Variable
Compromiso axial	100 %	50 %	20 %	< 20 %	< 50 %
Sacoliitis	Simétrica	Asimétrica	Asimétrico	Simétrico	Variable
Compromiso periférico	25 %	90 %	95 %	Frecuente	90 %
Ocular	25 – 30 %	Común	Ocasional	Ocasional	20 %
Cardíaco	1 – 4 %	5 – 10 %	Raro	Raro	Raro
Piel y fanéreos	No	Común	100 %	Infrecuente	Infrecuente
Asociación con bacterias	Desconocido	Si	Desconocido	Desconocido	Desconocido

Tratamiento:

- Medidas generales:
 - Plan de ejercicios diarios para mantener postura fisiológica, expansión torácica y minimizar deformidades.
 - La hidroterapia y natación son muy útiles en este sentido, se recomienda al menos 1 hora de natación 3 veces por semana.
 - Se deben usar colchones firmes y dormir en posición prona, sin almohada para prevenir futuras deformidades.
 - Suspender el tabaco para evitar disminución de la expansión torácica y formación de fibrosis apical.
 - Los deportes de contacto están prohibidos. El trote en una columna rígida provoca trauma por impacto y aumenta el riesgo de cambios destructivos en la cadera.
- Farmacológicos:
 - AINEs: la indometacina es el más ampliamente usado, pero otros pueden ser usados dependiendo de la tolerancia del paciente, comorbilidad y efectividad. Los analgésicos, como paracetamol o

tramal, se pueden adicionar para alivio del dolor, pero no deben ser usados como terapia de primera línea.

- Drogas modificadoras de la artritis: la sulfasalazina en dosis de 2 a 3 gramos al día es útil. El metrotexato semanal se puede usar cuando el compromiso articular periférico es prominente. Otra alternativa es la leflunomida.
- Corticoides: por vía oral no son útiles. La inyección local se usa en entesopatía y artritis periférica refractaria.
- Terapias biológicas: estudios recientes han demostrado la utilidad de la terapia anti-TNF-alfa, tales como el infliximab y etanercept.
- Otros: calcio, vitamina D y bifosfonatos para prevenir la osteoporosis secundaria a la enfermedad inflamatoria.
- Terapia antibiótica: en artritis reactivas debe ser erradicado el agente patógeno si todavía está presente. Es discutida la utilidad del uso de antibióticos en los casos crónicos o cuando la infección enteral o genitourinaria ya cedió. En poblaciones donde la tasa de reinfección por *Chlamydia trachomatis* es elevada, la profilaxis ha sido exitosa en prevenir artritis recurrente.