

## MEDICINA AL DIA

### ANTICUERPO CONTRA EL ANTIGENO NUCLEAR DE LA ARTRITIS REUMATOIDE (ANTI-RANA). SIGNIFICADO CLINICO

Dr. Jorge Gobaira Maluf  
Reumatólogo

— I —

#### I).— INTRODUCCION

Desde los tiempos hipocráticos de la medicina se han reconocido enfermedades que afectan articulaciones dentro de una categoría diagnóstica confusa: "Reumatismo", que significa mucus (catarro). Ya en la edad moderna se inicia la diferenciación en distintas entidades nosológicas. Durante un período de 200 años (1660—1850) todas las enfermedades reumáticas, incluyendo la Artritis Reumatoide, fueron consideradas categóricamente como Artritis Gotosas. Posteriormente Garrod, en 1859, notó que la elevación del ácido úrico no ocurría en una enfermedad que Sydenham había denominado "Poliartritis Reumática".<sup>1</sup> Sin embargo, no fue hasta la primera década del siglo XX en que Nicholds y Richardson establecieron las diferencias clínicas y patológicas entre Osteoartritis y Artritis Reumatoide.<sup>2</sup>

Actualmente la Artritis Reumatoide es considerada como una enfermedad inflamatoria, crónica y sistémica, con afección articular preferentemente y con aberraciones inmunológicas importantes, incluyendo la presencia de autoanticuerpos.<sup>3</sup>

En años recientes, numerosos estudios relacionados a la etiopatogenia de la enfermedad se han llevado a cabo.

La relación entre las enfermedades reumáticas, en especial la Artritis Reumatoide (A.R.), y los agentes infecciosos, ha sido considerada desde los tiempos de Pasteur, aunque pruebas que demuestren directamente la presencia de microorganismos en los sitios de lesión no han sido definitivas. Sin embargo, con el desarrollo alcanzado en las últimas décadas en el campo de la inmunología, ha sido posible demostrar indirectamente esta relación en algunas enfermedades reumáticas.<sup>4-5-3</sup>

Los microorganismos, al infectar a un huésped, inician una relación biológica que depende de los componentes moleculares del parásito. Si éstos son idénticos a estructuras del huésped (ej.: ac. hialurónico en la cápsula del estreptococo), no hay respuesta del huésped contra el componente en cuestión. Si la similitud molecular no es completa pero hay estructuras comunes, la reacción contra el parásito puede lesionar tejidos del huésped, aun aquellos no involucrados en la infección inicial. Por otro lado, el reconocimiento de estructuras "no propias" en el parásito puede conducir a una respuesta del huésped que tiende a rechazarlo o al menos contener su diseminación.

En muchas enfermedades infecciosas ocurren síntomas reumáticos sin que exista lesión infecciosa en las articulaciones; otras son causa directa de artritis y enfermedades reumáticas, incluyendo la Artritis Reumatoide, con frecuencia se menciona una infección entre los antecedentes recientes del enfermo. Sin embargo, la evidencia hasta ahora acumulada no deja de ser circunstancial.<sup>6</sup>

Las enfermedades infecciosas virales son capaces de producir un cuadro de poliartrosis indistinguible de una Artritis Reumatoide de inicio reciente.<sup>7-4-5</sup>

En la última década varias observaciones sugirieron una posible relación etiopatogénica entre ciertos virus y la A.R., y aunque las pruebas que la apoyan son indirectas y de ningún modo concluyentes, estudios inmunológicos en los últimos 5 años han señalado al virus Epstein—Barr (EB), un virus del grupo herpes, como el candidato más plausible para ser considerado un agente etiológico de la Artritis Reumatoide.<sup>8-9-10-11-12-13</sup>

Una ventaja práctica del virus EB es que induce respuesta inmune humoral específica. Y algunos de los anticuerpos inducidos son fácilmente demostrables; así, un anticuerpo contra un antígeno nuclear de células humanas infectadas con virus EB, denominado antiRANA (de las iniciales inglesas Rheumatoid Arthritis Nuclear Antigen), ha ocupado la atención de muchos investigadores, sin que su significado etiológico esté aún definido.

Ha sido el objetivo de la presente investigación demostrar la incidencia de anti-RANA en nuestra población de pacientes con A.R. y en otras enfermedades; relacionando su presencia con la duración, severidad, actividad y respuesta al tratamiento de la enfermedad y definir si el anti-RANA puede considerarse "marcador inmunológico" de la Artritis Reumatoide.

#### II).— ETIOLOGIA Y PATOGENESIS:

En el estado actual de conocimientos, resulta obvio que buscar un agente etiológico único es equivocado, debido a que existe mucha evidencia a favor del origen multifactorial de la A.R. Varias han sido las teorías etiopatogénicas que deben ser consideradas, pues ninguna de ellas por sí sola puede explicar la enfermedad.

## TEORIA AUTOINMUNE:

La demostración de aberraciones inmunológicas importantes en los pacientes con A.R. ha llevado a pensar que el mecanismo principal de daño tisular es debido a una respuesta inmune alterada hacia un antígeno aún no identificado, posiblemente relacionado a un agente microbiano atípico, en un individuo genéticamente predispuesto.<sup>23-3</sup>

Las aberraciones inmunológicas reconocidas incluyen la presencia de autoanticuerpos contra IgG (factor reumatoide), contra macromoléculas nucleares y contra estructuras tisulares como colágena.<sup>23-16-17</sup> La inmunidad humoral juega un papel importante en la iniciación y perpetuación de los eventos inflamatorios que ocurren en la A.R.

Los niveles de inmunoglobulinas están generalmente elevados y el factor reumatoide está usualmente presente en suero y líquido sinovial.<sup>7-26</sup>

Si bien el estímulo que desencadena la producción de inmunoglobulinas no es del todo conocido, su síntesis ocurre también localmente en la membrana sinovial reumatoide. Aproximadamente el 20% de la Ig. detectada en líquido sinovial de los pacientes con A.R. es producida localmente, correspondiendo la mayoría a la clase Ig.G.<sup>23</sup>

En los pacientes con A.R. se han reconocido alteraciones importantes en la inmunidad celular, especialmente en membrana sinovial, donde la interacción entre linfocitos T, linfocitos B y macrófagos, inducida por un estímulo antigénico, conlleva a una serie de eventos inflamatorios que van a ser los responsables del daño tisular.<sup>16</sup>

Considerando la A.R. como una enfermedad caracterizada por un defecto de inmunorregulación, el trastorno principal parece corresponder a una inmunidad celular alterada. En la enfermedad existe una alteración en la población supresora de los linfocitos T, así como una disminuida respuesta a mitógenos y a las pruebas cutáneas.<sup>23-27</sup>

Otras pruebas indirectas que apoyan la teoría inmune son la predominancia de linfocitos en membrana sinovial y la mejoría obtenida al someter al paciente a drenaje del conducto torácico.<sup>28-29-30</sup>

Los linfocitos de pacientes con A.R. son hiperreactivos, pues si se extraen linfocitos B de una sinovial reumatoide y se infectan con virus EB, éstos son capaces de producir inmunoglobulinas en mucho mayor cantidad que los linfocitos normales.<sup>23-27</sup>

Tratar de explicar la complejidad de eventos que ocurren en la A.R. mediante una sola teoría o factor etiológico no parece razonable. La enfermedad podría ser explicada tomando en consideración las tres teorías que hemos detallado.

Basado en estos conocimientos, resulta tentadora la conjunción de la teoría infecciosa, genética e inmune en la etiopatogénesis de la A.R., lo que resultaría en que la exposición de un individuo genéticamente determinado a cierto agente infeccioso, lo hace susceptible a desarrollar la enfermedad que hoy denominamos ARTRITIS REUMATOIDE.

## PATOGENESIS:

La inflamación y el daño articular en la A.R. es media-

do por mecanismos inmunológicos, tanto celulares como humorales. La presencia de gran cantidad de linfocitos en la membrana sinovial y la presencia de linfocinas en líquido sinovial, sugieren participación celular, mientras que la capacidad de los linfocitos B de la membrana sinovial de producir anticuerpos, la presencia de inmunoglobulinas y complemento en las células fagocíticas y la presencia de complejos inmunes (CI) en líquido sinovial, dan apoyo a la participación de la inmunidad humoral en la patogénesis de la inflamación articular de la Artritis Reumatoide.<sup>7428-29-23-16-31-32</sup>

Inicialmente se consideró que la formación de C.I. era la causa principal de la inflamación articular persistente en la A.R.<sup>3</sup>

Los C.I. a través de la activación del sistema del complemento *in situ*, generan péptidos bioactivos con capacidad de producir vasodilatación y quimiotaxis para leucocitos polimorfonucleares (PMN). La atracción del PMN dentro de la cavidad articular produciría durante la fagocitosis de los C.I. liberación de enzimas lisosomales, responsables del daño tisular. La perpetuación de esta serie de eventos mantendría el proceso inflamatorio con el consiguiente daño articular.<sup>13-31</sup>

Actualmente resulta difícil explicar todos los cambios articulares de la A.R. por este solo mecanismo. Algunos investigadores creen que la inmunidad celular alterada y el desarrollo de tejido de granulación son responsables de los hallazgos proliferativos y destructivos de la articulación reumatoide.<sup>23</sup>

Por otra parte, el tejido sinovial reumatoide es capaz de producir grandes cantidades de colagenasa, la cual degradaría el componente principal del cartílago (colágena), degradación que llevaría al evento final de daño del cartílago articular de manera irreversible.<sup>3</sup>

La membrana sinovial es el "blanco" de una enfermedad mediada por mecanismos inmunopatogénicos, y aunque en ciertas condiciones, las manifestaciones extraarticulares son dominantes y lo más relevante en la mayoría de los casos la afección articular es lo más preponderante del cuadro.

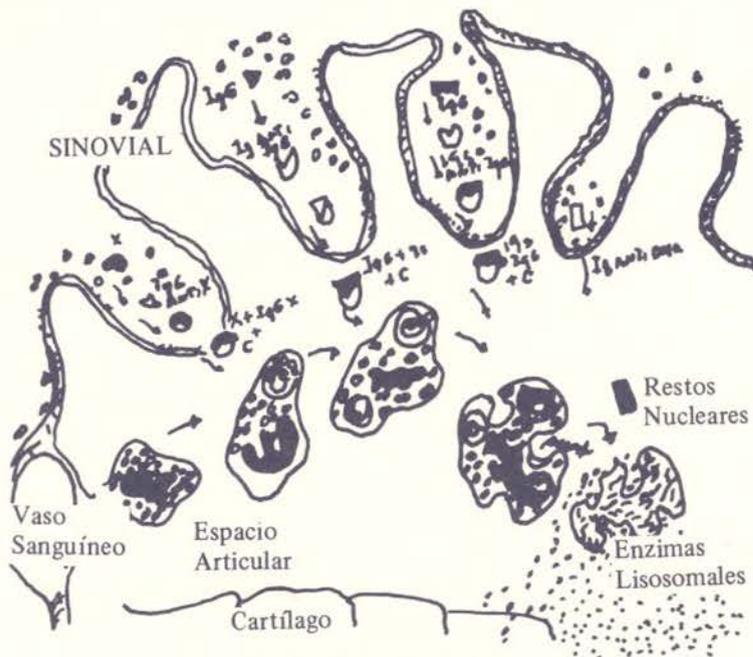
Las lesiones articulares cuando existen son también explicables a través de mecanismos inmunopatogénicos, donde la participación de C.I. y respuestas celulares están bien demostradas.<sup>23-17-3</sup>

En estadios iniciales de la A.R., la membrana sinovial sólo muestra evidencia de vasculitis con una sinovitis inespecífica. En estas etapas la infiltración celular es primordialmente de PMN, aunque las células mononucleares son las que predominan en la efusión sinovial.<sup>33-34</sup>

A medida que la enfermedad se hace crónica, los hallazgos histológicos son más característicos, observándose hipertrofia, edema y proliferación sinovial. En esta etapa, el infiltrado es predominantemente de mononucleares y linfocitos.<sup>29-30</sup>

La figura 2 muestra esquemáticamente la serie de eventos que ocurren en la articulación reumatoide, donde los anticuerpos (Ig.) se combinan con el antígeno, siendo capaces de fijar complemento, generando sustancias inflamatorias.

La ingestión de los CI a cargo de PMN termina con la liberación de enzimas lisosomales que lesionan el cartilago articular.<sup>3</sup>



### III.— EPIDEMIOLOGIA DEL VIRUS EPSTEIN-BARR (EB)

El virus EB, que tiene características estructurales semejantes a los virus herpes, es el agente causal de la Mononucleosis Infecciosa (MI)<sup>35-36</sup> y ha sido relacionado a dos enfermedades malignas, el Linfoma de Burkitt (LB) y el Carcinoma Nasofaríngeo (CNF).<sup>37</sup>

El virus tiene especial predilección por las células linfoides B, e in vitro es capaz de producir transformación blastoide de linfocitos B, una propiedad posiblemente relacionada al potencial oncogénico del virus EB, y que explica las alteraciones linfoproliferativas de la Mononucleosis Infecciosa.<sup>9</sup>

Aunque la distribución del virus EB es universal, no sucede así con las enfermedades a las cuales se ha asociado. La MI prácticamente se ha limitado a países occidentales; el LB es casi exclusivo del continente africano y el CNF tiene especial predilección por los países del sudeste asiático.<sup>35-37</sup> Debido a estas características se ha inferido que podrían ser cepas diferentes de virus EB, o quizás una forma de respuesta en un individuo genéticamente predispuesto. Sin embargo, hasta ahora no ha sido posible demostrar diferencias antigénicas entre las cepas de virus EB en diferentes partes del mundo.<sup>9-35-37-27</sup>

Estudios epidemiológicos han demostrado que bajo condiciones de hacinamiento y pobre higiene, la infección primaria por virus EB ocurre por debajo de los 6 años, sin que ocurra un cuadro florido de MI.<sup>27</sup> Por el contrario, bajo menores condiciones socioeconómicas, la infección primaria se retarda hasta la adolescencia, y estos pacientes hacen un cuadro florido de MI.<sup>37-27</sup>

Estas observaciones sugieren que al ocurrir la infección primaria por virus EB, la aparición de un cuadro clínico de MI está condicionado por la edad en que ocurrió la primoinfección y no debido a que sean cepas virales diferentes.

Estas observaciones sugieren que al ocurrir la infección primaria por virus EB, la aparición de un cuadro clínico de MI está condicionado por la edad en que ocurrió la primoinfección y no debido a que sean cepas virales diferentes.

El Linfoma de Burkitt es la neoplasia más frecuente de niños africanos,<sup>35-37</sup> y se ha propuesto que resulta de la suma de estímulos antigénicos exógenos, señalando la posible asociación con la Malaria, pues coincidentalmente ambas enfermedades son endémicas de estas regiones. Sin embargo, zonas exentas de Malaria han reportado casos de LB.<sup>37-37</sup> ??

La relación entre LB y el virus EB es apoyada por el hallazgo en células tumorales de DNA viral y son capaces de expresar antígenos específicos.<sup>38-39</sup> Por el contrario, los casos considerados LB informados en la literatura americana no parecen estar asociados al virus EB, y sus células no expresan los antígenos virales específicos.<sup>40</sup>

Esta observación resulta inexplicable, aunque la posibilidad de que sean dos neoplasias diferentes pero histológicamente indistinguibles necesita mayor estudio.

La administración de virus EB a primates induce la aparición de linformas,<sup>37</sup> lo que corrobora el potencial oncogénico del virus.

Las células del LB tienen origen monoclonal; degeneran en tumor al inyectarlas intraabdominalmente en ratones atómicos, y son capaces de experimentar translocación entre el cromosoma 8 y 14; a diferencia de las células linfoblásticas de MI, las cuales son policlonales no forman tumor y no experimentan translocación entre los cromosomas 8 y 14.<sup>37</sup> Estas observaciones sugieren que otros factores podrían ser necesarios para que los linfocitos B puedan ser convertidos en células tumorales. Es posible que la edad de la infección primaria juegue papel importante.<sup>35-37</sup>

Además, existe evidencia que sugiere que una persistente infección por virus EB podría predisponer a la aparición de un Linfoma de Burkitt.<sup>37</sup>

Consideraciones similares se han hecho respecto al Carcinoma Naso Faríngeo (CNF); una neoplasia pobremente diferenciada, frecuente en el sudeste asiático y que, a diferencia con el LB, es más común en la quinta década de la vida.

Al igual que el LB, las células tumorales de CNF contienen DNA viral y son capaces de expresar antígenos virales específicos.<sup>37-38</sup>

El virus EB sólo puede ser mantenido en el laboratorio mediante cultivo continuo de linfocitos B, ya sea derivados de LB o de sangre periférica de pacientes con MI: siendo estos cultivos divididos en líneas productoras, las cuales sintetizan partículas y antígenos virales. Sin embargo, ambas líneas celulares contienen el genoma viral EB en estado reprimido.<sup>41</sup>

El virus EB es esencial o al menos el principal factor para el establecimiento de líneas celulares linfoblásticas.<sup>27</sup>

Se han logrado identificar varios antígenos relacionados al virus Epstein-Barr (tabla 1).

El espectro y títulos de anticuerpos contra los antígenos específicos del virus EB observados en MI son diferentes a los observados en el LB y en el CNF.<sup>36</sup>

Tabla I

ANTIGENO	METODO DE DETECCION
VCA—antígeno viral capsular	IFI
MA—antígeno celular de membrana	IFD
EA—antígeno temprano	IF
D—difuso	
R—restrictivo	
S—soluble	Fijación de Complemento
EENA—anti.nuclear	IF anticoplémica
RANA—antig.nuclear	ID-IF

(\*) Henle-Henle.<sup>38</sup>

En la infección primaria por virus EB, los anticuerpos (Ac) contra el antígeno VCA son predominantemente de tipo IgM, aunque puede haber de tipo IgG.<sup>36-27</sup> Los anticuerpos anti-EBNA están generalmente ausentes, pues son los últimos en detectarse; sucediendo igual con los títulos de ANTI-RANA.

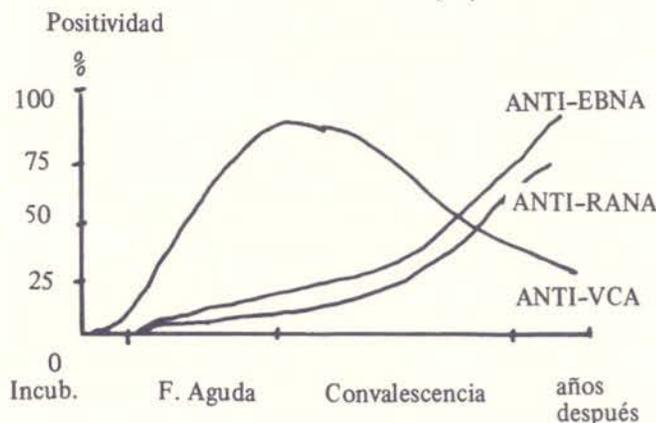
Los anticuerpos contra el antígeno temprano (EA) en la MI son contra el componente D (difuso), mientras que en infecciones sub-clínicas son contra el componente restrictivo (R). Por el contrario, en los casos de LB, los Ac observados son contra el componente R, mientras que en CNF son contra el componente D.<sup>37</sup>

Después de una infección primaria por virus EB, éste es capaz de persistir en el sistema linforreticular, manteniendo un estímulo antigénico constante, lo cual puede ser demostrado indirectamente mediante la detección de anticuerpos anti-VCA y anti-EBNA por tiempo indefinido.<sup>37-36-27</sup>

La secuencia de formación de anticuerpos contra antígenos del virus EB en un individuo con MI se ilustra en la figura 3. El primer anticuerpo en ser detectado es el anti-VCA, que alcanza su máxima elevación durante la fase aguda y de convalecencia de enfermedad, para declinar en los meses subsiguientes. Los otros dos anticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares, anti-RANA y anti-EBNA, tiene un comportamiento similar, detectándose en menos del 50% de los infectados hasta la fase de convalecencia, ascendiendo en los meses posteriores.<sup>36-27</sup>

El virus Epstein-Barr se encuentra ampliamente distribuido en todo el mundo, y su papel como agente causal de la MI está bien establecido. De la misma manera, existe mucha evidencia que lo relaciona estrechamente a dos neoplasias, el LB y el CNF. Sin embargo, a pesar de los avances de la última década en relación a la estructura y biología del virus, todavía existen muchas interrogantes acerca de su comportamiento tan peculiar.

Fig. No. 3  
TÍTULOS DE ANTI-EBNA, ANTI-RANA Y ANTI-VCA EN M.I. (23)



#### IV).— RELACION ENTRE EL VIRUS EPSTEIN-BARR (EB) Y ARTRITIS REUMATOIDE (A.R.)

La implicación del virus EB como factor etiológico de la A.R. alcanzó importancia a partir de los estudios de Alspaugh y Tan en 1976,<sup>8</sup> quienes demostraron que el suero de pacientes con A.R. contenía un anticuerpo que reaccionaba contra un antígeno viral presente en una línea celular de linfocitos B humanos que contenían el genoma viral EB. Inicialmente fue demostrado mediante inmunodifusión, siendo denominado la Precipitina de la Artritis Reumatoide (RAP).

Posteriormente, mediante inmunofluorescencia, se demostró que el antígeno estaba distribuido principalmente en el núcleo de los linfocitos B.<sup>8-9</sup>

Se consideró la posibilidad de que dicho anticuerpo podía estar dirigido contra un neo-antígeno, obtenido en linfocitos transformados en presencia del virus EB, siendo denominado anticuerpo contra el antígeno nuclear de la Artritis Reumatoide (anti-RANA).<sup>9-10-37</sup>

El anticuerpo anti-RANA fue diferenciado de otros anticuerpos como el anti-EBNA, FR y cualquier otro anticuerpo de los detectados en A.R. y en otras enfermedades reumáticas.<sup>9-10-11-37</sup>

Debido a que el anticuerpo anti-RANA y el anti-EBNA tienen un comportamiento similar, se pensó que podían estar dirigidos contra un mismo antígeno. Estudios posteriores demostraron diferencias notables entre estos antígenos. El antígeno RANA es de localización nuclear y a la IF produce un patrón punteado, es sensible a la digestión por tripsina y no a RNasa y DNasa; es soluble en una solución de sulfato de amonio saturada al 20% pero precipita al 50% y tiene una rápida movilidad gamma a la electroforesis.<sup>4-10-27</sup>

En los estudios iniciales de Alspaugh y Tan se detectó la presencia del RAP en el 67% de los pacientes con A.R. seropositiva y en el 62% de los pacientes con S. de Sjogren asociado a A.R., siendo su incidencia mucho menor en otras enfermedades reumáticas, incluyendo A.R. seronegativa, y controles sanos (12 y 8%, respectivamente).<sup>8</sup>

Figura 1

FACTORES CONTRIBUYENTES EN LA ETIOPATOGENESIS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE<sup>5</sup>

Las hipótesis etiológicas que en la actualidad se consideran importantes, se refieren a la participación de infecciones, de factores genéticos y de factores inmunes, en relación estrecha. Revisaremos los aspectos relevantes en cada caso.

## TEORIA INFECCIOSA.

La inflamación crónica, como ocurren en la A.R., sugirió que un estímulo, probablemente infeccioso, de modo sostenido perturba la inflamación.

A pesar de intensas investigaciones por más de medio siglo, los resultados obtenidos no han sido concluyentes, pues aunque esporádicamente se han aislado bacterias en líquido sinovial y tejidos de pacientes con A.R., estos hallazgos no han sido confirmados ni consistentes.<sup>14-15</sup> Sin embargo, la información indirecta reunida hasta ahora ha estimulado la continuación de dichas investigaciones.

La artritis crónica que ocurre en infecciones bacterianas inducidas en animales, la sinovitis reumatoide observada en infecciones estreptocócicas en conejos y en infecciones por micoplasma en mamíferos, dan apoyo a la teoría infecciosa.<sup>6-4-16-15-3</sup> En la artritis inducida por micoplasma y erisipelothrix, el microorganismo se ha logrado aislar del tejido sinovial del animal al inicio de la enfermedad, pero cuando la artritis se hace crónica ya no es posible aislarlo.<sup>16</sup>

De la misma manera Dutohie (1967)<sup>14</sup> aisló "difteroides" en el 30% de las membranas sinoviales reumatoides. Sin embargo, otros han obtenido una incidencia igual en sinovitis no reumatoides,<sup>5</sup> lo que hace pensar que dichos "difteroides" no juegan un papel importante como agente causal de la sinovitis reumatoide. Otros investigadores como Williams, Brostoff y Roitt (1970) aislaron micoplasma de articulaciones reumatoides y experimentalmente demostraron que la membrana del micoplasma inhibe la migración de leucocitos reumatoides.<sup>15</sup> Otros investigadores creen que sustancias no biodegradables de la pared celular bacteriana pueden por sí solas servir de estímulo antigénico y perpetuar el daño tisular.<sup>16</sup>

Recientemente la participación viral en la etiología de la A.R. ha cobrado interés y ha sido ampliamente investigada. Sin embargo, no se ha podido identificar directamente ningún agente viral al microscopio electrónico, ni ha sido posible obtenerlo mediante cultivo, ni detectar de modo

significativo anticuerpos anti-virales en el suero de pacientes con A.R.<sup>17</sup>

Si la infección viral juega un papel importante en la etiopatogénesis de la A.R., podría ser como resultado de la incorporación del genoma viral dentro de los ácidos nucleicos de las células del huésped.<sup>33</sup>

Así mismo, Grayzel y Beck en 1970 demostraron que las células sinoviales reumatoides en cultivo tenían una mayor resistencia a la infección por virus de Rubeola.<sup>18</sup> Este hallazgo no ha sido confirmado por otros investigadores y los títulos de anticuerpos contra el virus de la Rubeola en pacientes con A.R. no se encuentran significativamente elevados.<sup>19</sup>

En los últimos 5 años la relación entre A.R. y virus Epstein-Barr ha ganado interés debido a que los estudios iniciales de Alspaugh y Tan (1976) demostraron clara asociación entre la presencia de un anticuerpo contra este agente viral en un alto porcentaje de pacientes con A.R.<sup>8</sup>

Al momento presente, la hipótesis viral como agente etiopatogénico en la A.R. no puede sostenerse ni descartarse. Estudios posteriores serán necesarios para corroborarla.

## TEORIA GENETICA.

Las primeras observaciones acerca de la alta incidencia familiar de la A.R. hicieron sospechar la presencia de alguna causa genética como factor predisponente; sin embargo, estudios posteriores demostraron que la incidencia en familiares no era mucho mayor que la encontrada en individuos no relacionados, lo que sugirió que quizás el factor ambiental era más preponderante.<sup>17</sup> Esto también encontró apoyo en el hecho de que en mellizos homocigóticos con A.R. la incidencia de la enfermedad no era significativamente mayor que la observada en otra población de pacientes.<sup>20-21</sup>

Al desarrollarse las técnicas de estudio del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) se logró establecer clara relación entre algunas enfermedades reumáticas y los antígenos de este sistema, especialmente los relacionados al locus B.<sup>22-23-3</sup> Sin embargo, no fue posible demostrar relación significativa con la A.R. No fue hasta que se lograron identificar los antígenos del locus D del sistema HLA en individuos caucásicos, en que se vio una clara relación entre este sistema y la A.R. Los trabajos de Stasny establecen clara relación entre el antígeno HLA-DRW4 y A.R.<sup>24-25</sup> El HLA-DE4 y el HLA-DRW4 han sido demostrados hasta en un 70% de los pacientes con A.R., siendo el porcentaje mucho menor en controles (17 a 20%), lo que implica que un individuo que tenga estos antígenos tiene un riesgo relativo de desarrollar A.R. 6 veces mayor que el individuo negativo para estos antígenos.<sup>25-3</sup> La frecuencia de estos antígenos y la relación con A.R. ha sido demostrada de una manera significativa en individuos de raza caucásica. Es posible que en otros grupos raciales la relación entre A.R. y HLA no sea la misma.

Por otra parte, es conocido el hecho de que la regulación de la respuesta inmune está bajo influencia de genes del sistema mayor de histocompatibilidad.<sup>23-17</sup> De esta manera la influencia del sistema HLA en la génesis de la A.R. ha sido demostrada ampliamente.

Usando una técnica de inmunodifusión más sensitiva, Calano y cols. demostraron que la incidencia de anti-RANA era del 94% en los pacientes con A.R.<sup>11</sup> Posteriormente, Ng., Holborow y cols., mediante IF, encontraron una incidencia de anti-RANA del 93% en A.R., sin existir relación con la presencia de factor reumatoide.<sup>12</sup>

Debido a la alta incidencia de anti-RANA en A.R. fue considerado por un tiempo como "marcador inmunológico" de la enfermedad, sugiriéndose que podía tener papel importante en la etiología de la misma.<sup>12-27</sup>

En los últimos 5 años se ha acumulado suficiente evidencia que sugiere una estrecha relación entre el virus EB y la A.R., implicándolo como un posible factor etiológico de la enfermedad.<sup>8-10-11-12-27</sup> En la tabla 2 se detallan los datos sugerentes de la relación virus EB y A.R.

A pesar de existir una elevada frecuencia de anti-RANA en el suero de pacientes con A.R., no se ha logrado demostrar relación entre la presencia del anticuerpo y la severidad, duración, actividad y respuesta al tratamiento de la enfermedad.<sup>8-10-11-12-27</sup>

Tabla No. 2  
EVIDENCIA DE LA RELACION VIRUS EB  
Y A.R. (27)

- 1.- Alta incidencia de anti-RANA en A.R.
- 2.- La demostración de que el RANA es un antígeno inducido post-transformación de linfocitos B por virus EB.
- 3.- Alta incidencia de anti-EBNA en A.R.
- 4.- La capacidad del virus EB de inducir la producción de F.R. (in vitro).
- 5.- Alto índice de transformación de los linfocitos reumatoides en líneas celulares conteniendo EBNA y RANA.

Recientemente, grupos independientes usando técnicas de mayor sensibilidad han demostrado que la incidencia de anti-RANA en población general es más elevada de lo previamente reportado, sugiriendo que su papel como factor etiológico de la enfermedad debería cuestionarse.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Garrod, A.B.: "The Nature and Treatment of Gout, and Rheumatic Gout". London, Walton & Maberli, 1859.
- (2) Nichols, E.J. y Richardson, F.L.: "Arthritis Deformans". J. Med. Res. 21:149-221, 1909.
- (3) Zvaifler, N.J.: "Etiology and pathogenesis of Rheumatoid Arthritis". En: Arthritis and allied conditions, Mc. Carty, D.J., ninth Ed., Lea & Febiger, pp. 417, 1979.
- (4) Currey, J.L.F.: "Aetiology and pathogenesis of Rheumatoid Arthritis". En: Copeman's, Textbook of the Rheumatic Diseases, Ed., J.T. Scott, 5ta. ed., Churchill Livingstone, pp. 261; 1978.
- (5) White, R.G. y Gordon, J.: "Adjuvant-activity of diphtheroid organisms isolated from joint of cases of R.A.". Clin. Exp. Immunol. 7, 139; 1970.
- (6) Baum, J.: "Infection in Rheumatoid Arthritis". Arthritis Rheum. 14: 135-137; 1971.

- (7) Christian, C.L. y Paget, S.A.: "Rheumatoid Arthritis. Immunological Diseases", 3er. Ed. (Samter, Med.). Boston. Little, Brown & Co. pp. 1061; 1978.
- (8) Alspaugh, M.A. y Tan, E.M.: "Serum antibody in Rheumatoid Arthritis reactive with a cell-associated antigen. Demonstration by precipitation and immunofluorescence". Arthritis Rheum. Vol. 19 No. 4, pp. 711-19, 1976.
- (9) Alspaugh, M.A. y cols.: "Lymphocytes transformed by Epstein-Barr Virus". Induction of nuclear antigen reactive with antibody in Rheumatoid Arthritis. J. Exp. Med., Vol. 147, pp. 1018-27; 1977.
- (10) Catalano, M.A.; Carson, D.A.; Niederman, J.C.; Feorino, P., y Vagahn, J.: "Antibody to the rheumatoid arthritis nuclear antigen". Its relationship in vivo Epstein-Barr virus infection. J. of Clin. Invest., Vol. 65, pp. 1238-1242; 1980.
- (11) Catalano, M.A.; D.A., Slovin, S.F., Richman, D.D. y Vaughan, J.H.: "Antibodies to Epstein-Barr Virus-determined antigens in normal Subjects and in patients with seropositive Rheumatoid Arthritis". Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 76, pp. 5825-5828, 1979.
- (12) Ng, K.C., Brown, K.A., Perry, J.D. y Holborow, E.J.: "Anti-RANA antibody a marker for seropositive and seronegative Rheumatoid-Arthritis. Lancet; March. 1, pp. 447-449, 1980.
- (13) Reyes-Lopez, P.A. y Arroyave, C.M.: "Anticuerpos Antinucleares y el sistema del Complemento en Enfermedades Reumáticas Generalizadas". Biométrica, II, 1, 1-10, 1977.
- (14) Duthie, J.J.R. y cols.: "Isolation of diphtheroid organisms from rheumatoid synovial membrane and fluid. Lancet, 142-143, 1967.
- (15) Williams, M.H., Brostoff, J. y Roitt, I.M.: "Possible role of Mycoplasma fermentans in pathogenesis of rheumatoid arthritis". Lancet, 277-280, 1970.
- (16) Pearson, D.A. y Sharp, J.T.: "Rheumatoid Arthritis, Etiology and Pathogenesis". Bull. Rheum. Dis. 27:888, 1977.
- (17) Williams, R.C.: "Adult and Juvenile Rheumatoid Arthritis". En: Clinical Immunology, Parker, Ch. (ed), W.B. Saunders Company, Vol. I, pp. 699, 1980.
- (18) Grayzel, A.I. y Beck, I.: "Rubella infection of synovial cells and the resistance of cells derived from patients with Rheumatoid Arthritis". J. Exp. Med. 131:367-375, 1970.
- (19) Gupta, J.D.: "Rubella antibody titers in Rheumatoid Arthritis". Lancet, 1:1062-1063, 1974.
- (20) Baum, J.: "Infection in Rheumatoid Arthritis in monozygotic twins: A case report and review of the literature. Arthritis Rheum., 11:33-36, 1968.
- (21) Thymann, G.: "Polyarthritis in twins". Acta Genet., 7:148-150, 1957.
- (22) Leis, R.B., Messner, R.D. y Troup, G.M.: "Histocompatibility antigens in Rheumatoid Arthritis". Arthritis Rheum., 15:524, 1972.
- (23) Paget, S.A., y Gibofsky, A.: "Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis". A.M. J. of Med., vol. 67, pp. 961-970. Dec. 1979.
- (24) Stastny, P., y Fink, C.W.: "Different HLA-D associations in adult and juvenile rheumatoid arthritis". J. Clin. Invest. 63: 124, 1979.
- (25) Stastny, P.: "Asociation of the B cell alloantigen HLA-DRW4 with Rheumatoid Arthritis". N. Engl. J. Med., 298-968, 1978.
- (26) Christian, C.L.: "The possible significance of the rheumatoid factor". Arthritis Rheum., 4: 86-88, 1961.
- (27) Vaughan, J.H.: "Rheumatoid Arthritis, rheumatoid factor and the Epstein-Barr virus". J. Rheumatol., vol. 6, pp. 381; 1979.
- (28) Fassbender, H.G.: "Histopathological changes in rheumatoid arthritis and their genesis from the point of view of the pathologist. En Muller, W., Harwerth, H.G. and Fehr, K. (eds), Rheumatoid Arthritis, pathogenesis mechanisms and consequences in therapeutics. New York, Academy Press, Inc., pp. 7-24, 1971.

- (29) Fish, A.J. y cols.: "Immunopathologic changes in Rheumatoid synovium". *Arthritis Rheum.*, 9:267-280, 1966.
- (30) Paulus, H.E. y cols.: "A case report: "Thoracic duct lymphocyte drainage in Rheumatoid Arthritis". *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1:173, 1973.
- (31) Vaughan, J.H.: "Rheumatoid Arthritis, rheumatoid factor and the Epstein-Barr virus". *J. Rheumatol.*, vol. 6, pp. 381, 1979.
- (32) Zvaifler, N.: "The immunopathology of joint inflammation in rheumatoid arthritis". *Adv. Immunol.*: vol. 16, pp. 265, 1973.
- (33) Kulka, J.P. y cols.: "Early joints lesions of Rheumatoid Arthritis". *Arch. Path.* 59: 129-150, 1955.
- (34) Schumacher, H.R., y Kitridou, R.C.: "Synovitis of recent onset a Clinicopathologic study during the first month of disease". *Arthritis Rheum.*, 15: 465-485, 1974.
- (35) Dambaugh, T. y cols.: "Variations among isolates of Epstein-Barr virus". En "Genetic Variation of Viruses, ed. P. Palese y B. Roizman. *Annals of the New York Academy of Sciences*. vol. 354, pp. 309, 1980.
- (36) Henle, W. Henle, G. y Horwith, C.A.: "Epstein-Barr Virus specific diagnostic tests in Infectious mononucleosis". *Human Pathol.*, vol. 5, No. 5, pp. 551-565. Sept. 1974.
- (37) Dingle, J.T.: "Articular damage in Arthritis and it's control. *Ann. Tnt. Med.*, vol. 88 pp. 821, 1974.
- (38) Henle, G. y Henle, W.: "Immunofluorescence in cells derived from Burkitt's Lymphoma". *J. of Bacteriol.*, vol. 91, pp. 1248-1356, 1966.
- (39) Kaplan, J., Shope, T.C. y Peterson, W.D.: "Epstein-Barr Virus negative human malignant T-cell lines". *J. Exp. Med.*, vol. 139, pp. 1070-76, 1974.
- (40) Ziegler, J.L., Anderson, M., Klein, G. y Henle, W.: "Detection of EBV Dna in american Burkitt's Lymphoma". *Int. J. Cancer*. Vol. 17, pp. 701-706, 1976.
- (41) Reedman, B.M. y Klein, G.: "Cellular localization of an Epstein Barr Virus (EBV) associated complement-fixing antigen in producer and non-producer lymphoblastoid cell lines". *Int. J. Cancer*, Vol. 11, pp. 499-520, 1973.
- (42) Catalano, M.A., Carson, D.A. Statsny, P. Freer, S. y Vaughan, J.H.: "Correlation between anti-RANA and anti-WBNA titers in normal subjects with and without HLA-DRW4". *Arthritis Rheum.*, vol. 23, No. 9, pp. 1049-1052, 1980.
- (43) American Rheumatism Association, criteria for diagnosis and classification of rheumatic diseases: *Primer in Rheumatic Diseases*.
- (44) Ropes, M.W. y cols.: "Diagnostic Criteria for Rheumatoid Arthritis (1958-revision). *Bull. Rheum. Dis.*, 9-175-176, 1958.