UNIVERSIDAD DE NAVARRA, FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

Consideraciones sobre la significación clínica del Factor Reumatoide

B. Fidalgo Vaquero

RESUMEN

El posible significado patogénico del Factor Reumatoide es analizado a la luz de algunas observaciones experimentales propias y algunos hechos recogidos en la Clínica. Se considera en este análisis al Factor Reumatoide como un fenómeno biológico surgido de una manera relativamente inespecífica.

Su papel patogénico, una vez originado, puede sin embargo ser importante en el desarrollo de la artropatía dependiendo ello, fundamentalmente de la persistencia y nivel que dicho factor alcance en el organismo.

Los trabajos iniciales de Waaler¹⁴ en 1940, pusieron de manifiesto que el suero de pacientes con Artritis Reumatoide tenía la capacidad de aglutinar hematíes de oveja puestos en contacto con una dosis sub-aglutinante de antisuero conteniendo anticuerpos contra dichos hematíes. Este fenómeno fue posteriormente confirmado por Rose y col.¹¹ en 1948, y descrito como una prueba de diagnóstico específico para la Artritis Reumatoide.

Desde entonces, un considerable número de estudios se han realizado con la idea de aclarar la naturaleza, propiedades y significado de la sustancia sérica responsable de aquella peculiar reacción, cono-

cida en la actualidad como Factor Reumatoide (F.R.). Los resultados al respecto han sido publicados en numerosísimas publicaciones y frecuentemente revisados a lo largo del último decenio^{5, 15, 2, 1}.

De los estudios anteriormente comentados, se concluye que mientras su naturaleza y propiedades físico-químicas y biológicas son bastante bien conocidas, la significación clínica del mismo no ha sido definitivamente aclarada. Está claro, en la actualidad, que comprende dicho factor un número determinado de gamma globulinas, algunas de las cuales se comportan como autoanticuerpos o heteroanticuerpos para la gamma globulina G.

Su origen se sitúa a nivel de los nódulos linfáticos, nódulos subcutáneos y células plasmáticas de la sinovial.

Dicho factor es detectado especialmente en sujetos con Artritis Reumatoide, y su presencia parece correlacionarse en este grupo, con los casos de peor pronóstico, si bien también se ha detectado en otras colagenosis, especialmente en aquellas que cursan con carácter más sistemático y con mayor afectación vascular. Por otra parte, se ha evidenciado un alto grado de incidencia en los familiares de pacientes con Artritis Reumatoide, desconociéndose, por el momento, si ello es debido a un factor genético o ambiental. Finalmente, en lo que se refiere a su significado no suele considerarse como la causa de la enfermedad, pero sí puede jugar un papel patogénico importante.

El interés personal en el estudio de las enfermedades sistemáticas y por el mecanismo etiopatogénico desencadenador de las mismas, nos ha hecho centrar el estudio en una enfermedad como la Artritis Reumatoide, que a pesar de su marcada predilección por el tejido articular, creemos que representa una afección generalizada del organismo, que presta al observador la posibilidad de estudiar sus síntomas y evolución a través de una "ventana" fácilmente asequible a la exploración, como es la articulación, en sus diversos componentes.

En esta línea de pensamiento hemos abordado el problema sobre las bases siguientes. En una serie de estudios preliminares realizados en pacientes que presentaban un síndrome reumatoide y que padecían Artritis Reumatoide, según los criterios definidos por la Sociedad Internacional para las Enfermedades Reumáticas¹⁰, pudimos comprobar que la hipergamma globulinemia que exhibía el suero de dichos pacientes, tenía un perfil cromatográfico típico, caracterizado por el aumento proporcional en una de las fracciones en que pudo subdividirse

la gamma globulina sérica¹³. En contraste, la gamma globulina de suero de niños con hipogamma globulinemia y síndrome reumatoide exhibieron un patrón cromatográfico justamente inverso al anterior, en el sentido de que la fracción aumentada en los adultos estaba considerablemente reducida o ausente en los niños⁵. En el supuesto de que la alteración de la gamma globulina sérica en uno u otro caso, fuese un factor patogénico importante para la artropatía, era difícil conciliar ambos hechos, puesto que si en los últimos el problema residía en el defecto, en los primeros no sólo no se comprobaba tal defecto, sino que estaba visiblemente aumentado este componente. La interpretación más lógica que se nos ocurrió, fue la de suponer que en el grupo adulto, esta gamma globulina aumentada en alguna forma, habría de ser defectuosa o ineficaz.

La base para fundamentar este razonamiento se apoya en la teoría de la reacción antígeno-anticuerpo desarrollada por Najjar y col.⁷ en el curso de estos últimos años. La teoría establece que la interacción antígeno-anticuerpo no se realiza en todos los casos en virtud de un acoplamiento perfecto entre ambas moléculas, sino que dicha interacción ocasiona cierto grado de alteración o distorsión molecular (desnaturalización) en la estructura secundaria o terciaria de la molécula anticuerpo, hasta el punto de poder transformarla en un nuevo antígeno. El supuesto anterior no carece de apoyo experimental, como se ha podido demostrar en el curso de varias reacciones de carácter alostérico entre enzima y sustrato¹² y en determinados modelos de reacción antígeno-anticuerpo⁸.

Trasladando estas nociones al problema concreto de la Artritis Reumatoide centramos nuestra hipótesis en el sentido de que posiblemente la fracción exageradamente aumentada podría ser la expresión de un autoanticuerpo dirigido contra la propia gamma globulina del sujeto. Es decir, supongamos que la Artritis

Reumatoide fuese originada por la invasión del organismo por una sustancia antigénica, por ejemplo de naturaleza bacteriana; en la reacción inmunitaria originada contra este antígeno lógicamente aparecerían anticuerpos (A_1) contra dicho antígeno. Si la reacción entre ambos trae como consecuencia la alteración en la estructura secundaria o terciaria del anticuerpo A_1 , es posible que esta molécula pudiera transformarse en un nuevo antígeno y, consecuentemente, dar lugar a la formación de un segundo tipo de anticuerpos (A_2) dirigido contra el primero (A_1). Si uno acepta como válida esta hipótesis, parece lícito el suponer que si el anticuerpo A_1 tiene su función primordial neutralizando el anticuerpo invasor, esta capacidad podría verse anulada al ser atrapado el A_1 por su anticuerpo A_2 (anti-anticuerpo), dejando entonces libre a la sustancia invasora para poder proseguir en su ruta patológica, y nos encontraríamos entonces en la paradójica situación de que teniendo una aparente gran cantidad de anticuerpos —por ser del tipo A_2 — serían totalmente ineficaces y por lo tanto estaríamos en situación equiparable al caso de la hipo o a gamma-globulinemia.

Algunas de las premisas que esta hipótesis necesita probar para proseguir esta vía de razonamiento son, por un lado, de carácter general, y, por otro, de proyección concreta a la Artritis Reumatoide. En primer término, la posibilidad de que una sustancia autóloga pueda convertirse en antigénica; en segundo término, que el proceso de desnaturalización puede ser suficiente para producir esta eventualidad; y en tercer término, que la consecuencia sea la producción de anticuerpos con características de factor reumatoide. Experimentos realizados por Milgrom y Witebsky en 1960⁶, entre otros, en animales de experimentación apoyaban la idea general.

Para aportar datos al respecto, hemos realizado en trabajos previos⁹ dos tipos de experimentos. El primero de ellos ha

consistido en inmunizar una serie de conejos con su propia gamma globulina autóloga, desnaturalizada previamente "in vitro" por el calor, y seguir en el tiempo la aparición o no en estos animales de anticuerpos séricos y ver si tienen las características del Factor Reumatoide (F.R.). El segundo experimento ha consistido en sensibilizar una serie de animales con un extracto bacteriano, del que se conoce su tendencia a producir anticuerpos séricos con las características del Factor Reumatoide, y estudiar comparativamente estos anticuerpos con los obtenidos en el lote anterior.

Esencialmente, los resultados por nosotros obtenidos ponen de manifiesto algunas observaciones que pueden tener interés en la consideración de la naturaleza y mecanismo de producción del F.R., con vistas a la patogenia de la enfermedad conocida como Artritis Reumatoide.

1) Un componente propio del organismo (gamma globulina autóloga) bajo determinadas condiciones, puede comportarse antigénicamente y, por lo tanto, dar lugar a la producción de anticuerpos contra él dirigidos.

Este hecho se consigue mediante la desnaturalización originada "in vitro" por el calor, y ello es suficiente para convertir a una molécula de anticuerpo en desencadenadora de nuevos anticuerpos y, por lo tanto, deja abierto el camino de que un proceso de desnaturalización que ocurra o pueda teóricamente ocurrir "in vitro", puede originar idénticas consecuencias.

2) La alteración así producida conduce a la producción de un anticuerpo o anticuerpos que posee o poseen las características del F. R. clásico, lo que podría ser equivalente a que el F.R. que observamos en la clínica, "puede" ser producido por un mecanismo similar o idéntico.

3) En condiciones experimentales, este F.R. puede igualmente ser producido por una sensibilización con un extracto anti-

génico de estreptococo B-hemolítico, pero se demuestra que dicho anticuerpo no es un producto inmediatamente producido por el antígeno estreptocócico. No se evidenció ninguna comunidad antigénica entre estreptococo y gamma globulina, ni existió correlación entre el título de anticuerpos anti estreptococos y F.R., lo que parece indicar que éste es un producto inespecífico o al menos que aparece de forma secundaria.

En este sentido, sin embargo, se llama la atención sobre la posibilidad que el estreptococo posea una capacidad de agresión antigénica superior a otros materiales bacterianos o no, que sean capaces de producir la alteración "secundaria" que da lugar a la aparición del F.R. El mecanismo íntimo de esta acción antigénica lo desconocemos, pero es lícito especular, por analogía con lo ocurrido con la serie gamma globulina, que se produzca algún tipo de desnaturalización en el anticuerpo originado frente al antígeno bacteriano, similar al ocasionado "in vitro" en la gamma globulina.

4) Su poder patógeno a nivel articular va ligado a su persistencia en el suero. En la mayoría de los animales el F.R. se negativiza y en estos animales no se comprueban lesiones articulares.

En algunos animales este factor persiste y en la sinovial de estos últimos se comprueba la existencia de lesiones reumatoideas, caracterizadas por acúmulo de linfocitos y células plasmáticas.

Los resultados obtenidos en los trabajos anteriormente mencionados aportan algunos datos relacionados con la naturaleza y significado del F.R.. Trasladando los hechos experimentales al terreno de la enfermedad humana, se podrían considerar las siguientes hipótesis:

El Factor Reumatoide es posible que en su calidad de anticuerpo, lejos de representar una sustancia de carácter protector, en realidad constituya una sustancia que interfiera, disminuya o anule la eficacia de otros anticuerpos con auténtica

función protectora y en este sentido se le podría atribuir un carácter realmente patógeno en el sentido de permitir que la enfermedad se perpetúe, al menos en cuanto a su consideración de sustancia humoral o circulante.

El postulado patogénico anterior no excluye otras posibilidades patogénicas a nivel local y más concretamente articular. Hollander ha insistido en los últimos años en que su acción fundamental se realiza a nivel articular, siendo fagocitado por los fagocitos o células R. A. y dando, posteriormente, lugar a la liberación de enzimas proteolíticas que lesionan la membrana sinovial⁶. Para comprobar esta hipótesis en el caso del F.R. experimental sería necesario el estudio de su acción patógena, mediante inoculación intraarticular con el consiguiente control anatomopatológico. En las condiciones estudiadas por nosotros, esta acción local no se ha mostrado particularmente relevante.

En cualquier caso, lo que sí parece claro en nuestra opinión, es que el F.R. es, en efecto, un factor relativamente inespecífico. No sólo a juzgar por el hecho de que diferentes circunstancias experimentales lo producen, sino porque cuantas veces lo hemos estudiado en clínica humana, nos hemos encontrado que si bien la Artritis Reumatoide es una enfermedad con un alto porcentaje de positividad, también lo hemos encontrado al menos una vez en casos clínicos tales como el Lupus Eritematoso Diseminado, algunos tipos de Hepatitis de evolución cirrótica, esclerodermia, tuberculosis y, en lo que es más sorprendente, en casos de trasplante de riñón en fase de rechazo precoz, lo cual plantea su posible utilización diagnóstica. Estos hechos, a nuestro juicio, son indicativos de que el F.R. puede aparecer siempre y cuando en el organismo ocurra una situación inmunológica caracterizada por una interacción antígeno anticuerpo de cierta magnitud, utilizando esta palabra en un sentido amplio, pero que en cualquier caso tenga

como consecuencia la alteración molecular del anticuerpo.

Es evidente, en vista de las sugerencias anteriores, que queda implícito en esta consideración patogénica del F.R. en la Artritis Reumatoide la consideración de alguna primera sustancia antigénica como responsable de los acontecimientos inmunológicos que luego se desarrollan.

Muchas preguntas pueden formularse a este respecto: ¿Es exógena o endógena? ¿bacteriana quizás? La respuesta no la conocemos, pero nos inclinamos a creer

que puede estar indiferentemente de uno u otro lado con tal de que posea algo que por no poder definir mejor, llamamos "agresividad" o, lo que sería más propio, un acusado carácter de "extraño" para el organismo que invade. Ello es evidente que puede recaer más en unas bacterias que en otras, o, en general, en unas sustancias más que en otras, lo que prestaría al grupo cierto carácter de especificidad, dentro de la inespecificidad. Esta característica común, si existe, desconocemos dónde radica.

SUMMARY

The Clinical Significance of Rheumatoid Factor

On the basis of previous experimental studies the author of this report, analyzes the physiopathological significance of the Rheumatoid Factor.

According this interpretation, Rheumatoid Fac-

tor, can be considered as unespecifically originated. Nevertheless its presence in persistently high titers can not be underestimated as a potencial pathogenic trigger of clinical entities such as Rheumatoid Arthritis.

BIBLIOGRAFÍA

1. ANDERSON, J. R., W. W. BUCHANAN y R. B. GOUDIE. *Autoimmunity*. Charles Publisher. U.S.A., 1967.
2. CHRISTIAN, C. L. *J. Chron. Dis.*, 16: 875, 1963.
3. FIDALGO, B., V. A. NAJJAR y J. C. OVERALL. *Jhn Hopkins Med. J.*, 2: 73, 1967.
4. HOLLANDER, J. L., D. J. McCARTY, G. ASTORGA y M. E. CASTRO. *Ann. Int. Med.*, 62: 271, 1965.
5. KUNKELL, H. G., H. J. MÜLLER-EBERHARD y T. B. TOMASI. *J. Clin. Invest.*, 40: 117, 1961.
6. MILGROM, F. y E. WITESKY. *J.A.M.A.*, 174: 56, 1960.
7. NAJJAR, V. A. *Physiol. Rev.*, 43: 243, 1963.
8. NAJJAR, V. A., J. P. ROBINSON, A. R. LAWTON y B. FIDALGO. *John Hopkins Med. J.*, 2: 63, 1967.
9. RODRÍGUEZ, V. V. y B. FIDALGO. *Rev. Med. Univ. Navarra*, 14: 235, 1970.
10. ROPES, M. W., G. A. BENNET, S. COBB, R. JACOX y R. A. JESSAR. *Bull. Rheum. Dis.*, 9: 175, 1958.
11. ROSE, H. M., C. RAGAN, E. PEARCE y M. O. LIPMAN. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)*, 68: 1, 1948.
12. SAMUELS, A. J. *Biophys. J.*, 1: 437, 1961.
13. THOMAIDIS, T., B. FIDALGO, S. HARMAN y V. A. NAJJAR. *Biochemistry*, 6: 3369, 1967.
14. WAALER, E. *Acta Path. Microbiol. Scandinav.*, 17: 172, 1940.
15. VAUGHAN, J. H. y V. P. BUTLER Jr. *Ann. Int. Med.*, 56: 1, 1962.