

Infecciones Virales y Compromiso Articular

Ana María Gallardo O.

Sección de Inmunología y Alergología,
Depto. de Medicina Interna,
Hospital Clínico, Universidad de Chile

Resumen

El compromiso articular en las infecciones virales es frecuente. El potencial artrítogénico de los virus es variable. Existen virus que con mayor frecuencia producen compromiso articular, como el parvovirus B19, los virus de la hepatitis B y C, el virus de la rubéola y los alfavirus. El mecanismo de daño en las artritis virales puede ser secundario a la invasión directa de la articulación por el virus mismo o bien, como consecuencia de mecanismos inmunológicos. Se manifiestan principalmente por artralgiyas y artritis transitorias, autolimitadas, de corta duración y con distribución similar a la artritis reumatoide. Afectan más al sexo femenino y se resuelven sin dejar secuela articular en la mayoría de los casos. Habitualmente sólo requieren manejo sintomático; por lo tanto, es fundamental distinguir las artritis virales de otras artropatías debido a las diferencias en el manejo y pronóstico. Vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna de la rubéola, también pueden producir cuadros articulares similares a la infección natural.

Además de las artritis propiamente tales, existen otros cuadros clínicos asociados a infecciones virales que pueden producir compromiso articular y que deben tenerse presente para ser reconocidos.

Palabras clave: Artritis, virus, patogénesis.

INTRODUCCIÓN

Las artritis virales son frecuentes. Si bien es cierto que se desconocen las tasas de prevalencia e incidencia, se describen en todas partes del mundo. Habitualmente son autolimitadas, no duran más de cuatro a seis semanas

Summary

Joint involvement in patients infected by a virus has been widely observed. Each virus differs in its arthritogenic potential. Certain viruses, such as parvovirus B19, hepatitis B, hepatitis C, rubella, and alphaviruses produce joint involvement with greater frequency. The pathogenesis of viral arthritis may be secondary to the direct invasion of the articulation by the virus itself or as a consequence of immune mechanisms. Clinical manifestation is typically transient, self-limiting arthritis/artralgias, usually lasting no longer than a few weeks, and distribution is similar to that of rheumatoid arthritis. Females are more commonly affected. In most cases it is nondestructive, leaving no articular sequelae. Because of its good prognosis, usually requiring only symptomatic treatment, it is very important to differentiate viral arthritis from other arthropathies. Vaccines with live, attenuated viruses, such as the rubella vaccine, can also produce joint conditions similar to that of the natural infection.

It is important for doctors to be aware that in addition to arthritis itself, there are other clinical conditions associated with viral infections that can produce joint involvement.

Keywords: Arthritis, virus, pathogenesis.

y se resuelven sin dejar secuela articular. El patrón clínico más recurrente es de poliartritis aguda simétrica, con compromiso de grandes y pequeñas articulaciones, con distribución que recuerda a la artritis reumatoidea. Suelen acompañarse de un rash eritematoso, fiebre y malestar general, y afectan más al sexo femenino.⁽¹⁾ También pueden ocurrir artritis transitorias después de vacunas con virus vivos.⁽²⁾

El potencial artrítogénico de los virus es variable. Dentro de los virus que frecuentemente causan compromiso articular se encuentran el parvovirus B19, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, rubéola, alfavirus (Mayaro,

Correspondencia: Ana María Gallardo Olivos
Santos Dumont N° 999, Quinto Piso, Sector E
Fono: 9788567/ Fax: 7375916/ Mail: anitagallardo@gmail.com

etc.) Existen otros virus que ocasionalmente presentan compromiso articular, entre lo que podemos mencionar el grupo de los enterovirus (Coxsackie, Echovirus), virus Epstein-Barr (VEB), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), adenovirus, citomegalovirus, etc. (Tabla 1) La presente revisión se orientará al grupo de virus que con más frecuencia producen compromiso articular y a los mecanismos patogénicos involucrados.

TABLA 1.
INFECCIONES VIRALES ASOCIADAS CON ARTRITIS

<p>Infecciones virales que frecuentemente causan compromiso articular</p> <p>Parvovirus B19 Virus Hepatitis C Virus Hepatitis B Rubéola Alfa virus</p> <p>Infecciones que ocasionalmente causan compromiso articular</p> <p>Rubula-virus (parotiditis crónica o paperas) Adenovirus Citomegalovirus (CMV) Virus Epstein-Barr HTLV-I Varicela-Zóster Enterovirus Coxsackie Echovirus HIV</p>

Adaptado de Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2006; 20.

PATOGÉNESIS DE LAS ARTRITIS VIRALES

Pueden ser causadas por uno o combinación de varios mecanismos. Puede haber **invasión directa del virus** en la articulación con la consiguiente infección y replicación viral en la sinovial, produciendo inflamación (ej., rubéola, VEB).^(1, 3) Puede haber **infección de células de la inmunidad innata**. Al infectarse los macrófagos y células dendríticas liberan citoquinas proinflamatorias, como IL-6 y TNF- α . Esto gatilla una cascada inmunológica que lleva a la producción exagerada de varias citoquinas, quimioquinas, factores del complemento y proteinasas que eventualmente se traducirán en manifestaciones de inflamación local o sistémica.⁽⁴⁾

Otro mecanismo es la infección crónica de células de la inmunidad adaptativa, como los linfocitos B, lo que trae como consecuencia una activación policlonal de éstos con formación de autoanticuerpos, como el factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares, anticardiolipinas, etc. En la Tabla 2 se resumen los autoanticuerpos detectados en infecciones virales.

En relación con los autoanticuerpos se produce la **formación de complejos inmunes antígeno-anticuerpo** que pueden depositarse en la articulación o en otros tejidos, produciendo activación del complemento, opsonización y fagocitosis e inflamación.

Los virus también pueden actuar como **factores gatillantes de fenómenos autoinmunes**.

Esto podría ocurrir por varias razones. Existen muchos reportes acerca de la similitud estructural entre ciertos virus y antígenos propios en relación a su secuencia ami-

TABLA 2.
ANTICUERPOS DETECTADOS EN LAS INFECCIONES VIRALES

	FR	ANA	Anti-DNA	ANCA	Anti-CL	AMA	Anti-M. liso	Anti-colág.	CG	Anti-CCP
Parvovirus B19	+	+	+	+	+	+	+	+		
Alfavirus	+	+								
Rubéola	+				+					
VEB	+		+					+		+
VHC	+	+								
VHB	+	+							+	
HTLV-I	+	+							+	
VIH	+	+			+				+	

FR: factor reumatoideo, ANA: anticuerpos antinucleares, ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, CL: cardiolipinas, AMA: anticuerpos antimitocondriales, M. liso: músculo liso, CG: crioglobulinas, CCP: péptido citrulinado.
Adaptado de Virus-associated arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2003; 17.

noacídica o de nucleótidos. Después de una infección viral hay activación de linfocitos T (LT) y linfocitos B (LB) que son específicos para los antígenos virales y pueden reaccionar en forma cruzada con antígenos propios debido a la similitud antigénica. Además el ambiente proinflamatorio desencadenado por la infección puede provocar una propagación de epítopes y/o la expresión de antígenos crípticos (que habitualmente no se expresan), produciendo activación de LT autorreactivos y el desarrollo de autoinmunidad.⁽⁴⁾

PARVOVIRUS B19

Los parvovirus son pequeños virus DNA que infectan a un amplio espectro de especies animales y a seres humanos. El parvovirus B19 humano fue descubierto originalmente en 1975, y su genoma consiste en DNA de cadena única, con organización ampliamente lineal. Su diámetro promedio es de 22 a 23 nm. Infecta y provoca la lisis de células en división, principalmente células precursoras eritroides circulantes y de médula ósea, por lo que se ha incluido en el género de los eritrovirus. Otros tejidos y células donde se ha identificado a este virus son miocardio, células endoteliales, precursores de granulocitos, megacariocitos y macrófagos.⁽⁵⁾ Se estima que la principal fuente de transmisión de parvovirus B19 es la secreción respiratoria; también podría transmitirse por vía parenteral a través de la sangre y otros productos sanguíneos contaminados. Además es importante mencionar la transmisión materno-fetal, cuadro en que el feto es infectado con potencial amenaza de su viabilidad.

El espectro de manifestaciones clínicas que produce el parvovirus B19 es muy variado y va a depender principalmente de la edad y del estado inmunológico del huésped. La infección por parvovirus es común en la infancia, donde la mayor parte de las veces es asintomática. El cuadro clínico que con más frecuencia se presenta en la infancia es el eritema infeccioso o quinta enfermedad, caracterizado por una fase inicial "tipo gripe" que coincide con la parvoviremia, a lo que se agrega en una fase más tardía un exantema febril facial (tipo "cachetada") que se exacerba con emociones, luz solar y ejercicios, con o sin compromiso articular y que coincide con la aparición de anticuerpos antiparvovirus. Es un cuadro autolimitado, y estas manifestaciones se producen por la formación de complejos inmunes antígeno-anticuerpo que se depositan en órganos como la piel y las articulaciones. Puede producirse anemia sin respuesta reticulocitaria, debido a la inhibición de la eritropoyesis, que en un niño normal no tiene repercusión clínica.^(5, 6)

En la mujer embarazada puede haber traspaso de la infección, vía placenta, al feto, produciéndose compromiso del hígado fetal, que es el principal órgano de hematopoyesis en la vida intrauterina, provocando un hidrops fetal y anemia severa. En EE.UU. y en el Reino Unido el 50% de las mujeres en edad fértil serían susceptibles al parvovirus.^(5, 6)

Compromiso articular en infección por parvovirus.

En los adultos la infección es sintomática en un 60%-80% y se manifiesta principalmente por artralgiás de muñecas, manos, rodillas y tobillos que duran habitualmente un par de semanas. En algunos casos puede haber artritis, habitualmente simétrica, con factor reumatoideo (+), que semeja una artritis reumatoidea (AR).⁽⁷⁾ Los síntomas ceden aproximadamente en tres semanas sin dejar daño articular secundario. Sin embargo, existe alrededor de un 20% de las mujeres que presentan un compromiso articular persistente, que incluso puede llevar a la aparición de erosiones y daño articular.

Se ha investigado una asociación entre infección por parvovirus B19 y AR. Se ha detectado ADN del virus en articulaciones afectadas de pacientes con AR. Estos hallazgos sugerirían que el parvovirus B19 puede tener un papel patogénico en algunos pacientes con AR. Sin embargo, el ADN viral también se ha detectado en el tejido articular de pacientes con traumas o pacientes controles, y además el virus tiene la tendencia a persistir en las articulaciones de una gran proporción de pacientes que han sido previamente infectados.⁽⁸⁾

Otras manifestaciones clínicas. En casos en que el huésped presente alguna enfermedad hematológica con una elevada demanda de producción de glóbulos rojos (esferocitosis hereditaria, anemia depreanocítica, etc.), puede ocurrir una crisis aplásica transitoria debido a la supresión temporal de la eritropoyesis que se produce en la infección por parvovirus B19. En la médula ósea se observa ausencia de precursores maduros de la serie roja y presencia de pronormoblastos gigantes, que es patognomónico de infección por parvovirus B19.

En pacientes que tienen una respuesta inmune inadecuada (Sida, usuarios crónicos de esteroides, inmunodeficiencias primarias, etc.) se puede producir con mayor frecuencia una infección persistente. En estos casos no hay una adecuada producción de autoanticuerpos y, por consiguiente, de manifestaciones clínicas (cutáneas o articulares). El compromiso de la médula ósea es crónico y se producen cuadros de anemia severa y frecuente necesidad de transfusión de sangre.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico se confirma por serología para parvovirus B19 detectados por ELISA. La IgM antiparvovirus indica infección aguda y están presentes hasta dos-tres meses después de la infección inicial; la IgG antiparvovirus indica infección antigua y se mantienen en el tiempo. La obtención de DNA de parvovirus por medio de PCR es útil en los casos de infección persistente en pacientes inmunocomprometidos.

No hay terapia antiviral específica. En general, no requiere tratamiento de soporte, recomendándose analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos en los casos con compromiso articular importante. En las crisis aplásticas se recomiendan transfusiones de glóbulos rojos en caso de que la hemoglobina descienda a niveles críticos.

En pacientes inmunocomprometidos que presentan infección crónica debiera plantearse el uso de gammaglobulina endovenosa.

VIRUS HEPATITIS C

El virus de la hepatitis C (VHC) pertenece a la familia Flaviviridae. El mecanismo de contagio es a través de transfusión de sangre y/o hemoderivados contaminados. También se contagiaría por vía sexual, aunque este mecanismo no es tan claro. El VHC es un virus hepatotrópico y puede producir cuadros de hepatitis aguda y crónica, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular.

Además, la infección por VHC se asocia frecuentemente a manifestaciones extrahepáticas.^(9, 10) Entre éstas se encuentran las artralgias y artritis, vasculitis, crioglobulinemia mixta, glomerulonefritis, neuropatías, tiroiditis autoinmune y síndrome de Sjögren, entre otras. Dependiendo de la población estudiada, las manifestaciones extrahepáticas se observan entre el 24%-74% de los pacientes que presentan infección por VHC, y se ven usualmente en la etapa crónica de la infección.^(9, 11) Son más frecuentes en pacientes del sexo femenino, edad avanzada, infección de larga duración, y cuando existe cirrosis hepática.^(9, 11) Los mecanismos involucrados en las manifestaciones extrahepáticas son complejos. El VHC es conocido también como un virus linfotrópico e infecta linfocitos periféricos, del tejido ganglionar y de la médula ósea, por lo que la activación persistente de los linfocitos conduce a la producción excesiva de anticuerpos anti-VHC con la formación potencial de complejos inmunes que pueden contribuir con el desarrollo de manifestaciones extrahepáticas y autoinmunes. A continuación se revisan las manifestaciones extrahepáticas de la infección por VHC, que puede cursar con compromiso articular.

Crioglobulinemia mixta. La crioglobulinemia es una enfermedad multisistémica producida por el depósito de inmunocomplejos circulantes en los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre. Estos inmunocomplejos están formados por crioglobulinas, que son inmunoglobulinas de distintos isotipos que tienen la particularidad de precipitar con el frío. Existen tres tipos de crioglobulinemias según la clasificación de Brouet: tipo I- Inmunoglobulina IgG monoclonal; tipo II (mixta)- Inmunoglobulina IgG policlonal más IgG, IgM o IgA monoclonal; tipo III (mixta)- IgG policlonal más IgM policlonal. La crioglobulinemia mixta tipo II es la que más comúnmente se asocia a infección por VHC, y los complejos inmunes están compuestos por IgM monoclonal tipo factor reumatoideo, IgG anti-VHC policlonal y viriones VHC.^(10, 12, 13) Estudios recientes sugieren que la crioglobulinemia tipo II deriva de la expansión clonal de células B en la médula ósea y en el hígado. Esta expansión clonal de células parece resultar de la estimulación crónica de linfocitos que tienen alteraciones genéticas (traslocación del gen *bcl-2*) que aumentan la supervivencia celular.⁽¹⁴⁾ La consecuencia es la proliferación clonal de linfocitos B que producen factor reumatoide IgM monoclonales frente al anti-VHC. Aproximadamente el 60%-90% de los pacientes con crioglobulinemia está infectado con el VHC y se detectan crioglobulinas en el 11%-56% de los pacientes con hepatitis C.^(13, 14) Diferencias geográficas en la prevalencia de la infección por VHC pueden contribuir con esta variabilidad.

La mayoría de los pacientes con crioglobulinemia son asintomáticos; sólo entre el 5%-10% tiene manifestaciones clínicas. Las principales manifestaciones clínicas de la crioglobulinemia incluyen (Tabla 3): púrpura palpable, artralgias y debilidad muscular. El signo más característico de la enfermedad son las lesiones purpúricas, generalmente en miembros inferiores, producidas por vasculitis leucocitoclástica, que se encuentran en más del 90% de los casos. Las artralgias se presentan en un 50%-80% de los pacientes que tienen manifestaciones clínicas. En contraste, sólo un 8% presenta artritis, que se manifiesta predominantemente como oligoartritis de grandes articulaciones, no erosiva. Se detectan en estos pacientes crioglobulinas, anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoide e hipocomplementemia. Los pacientes, además, pueden presentar glomerulonefritis, neuropatía periférica, fenómeno de Raynaud y ocasionalmente signos de vasculitis sistémica grave. Es frecuente el hallazgo de hepatoesplenomegalia. Las transaminasas generalmente están poco elevadas y la función hepática está bien preservada; sin embargo, muchos pacientes tienen cirrosis en la biopsia hepática. Aproximadamente el 5%-8% de los pacientes puede evolucionar a linfoma no Hodgkin de células B.⁽⁹⁾

TABLA 3.
CRIOGLOBULINEMIA ASOCIADA A VHC

Características clínicas

Púrpura vasculítica	(> 90%)
Artralgias	(50%-80%)
Artritis	(8%)
Glomerulonefritis	(25%)
Neuropatía periférica	(15%-20%)
Fenómeno de Raynaud	(20%-50%)
Síndrome sicca	(30%)
Vasculitis	(?)

Adaptado de Manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C. GH continuada 2001; 1.

La historia natural de la crioglobulinemia mixta es poco conocida. El curso es relativamente benigno en cerca de la mitad de los casos, pero puede ser agresivo en un tercio de los pacientes, fundamentalmente por el compromiso renal y/o hepático.

Las guías de tratamiento para la infección por VHC sugieren el uso de inyecciones semanales de peginterferón- α más ribavirina oral en dos dosis diarias por 48 meses. La iniciación del tratamiento debe ser individualizada, pero básicamente se realiza en casos de viremia persistente y con evidencia de enfermedad hepática progresiva documentada por biopsia. Las mismas guías indican que para pacientes con manifestaciones extrahepáticas significativas, incluyendo la crioglobulinemia, la terapia antiviral puede resultar en una mejoría de los síntomas y debe ser considerada.⁽¹⁰⁾ Otras publicaciones mencionan que en casos severos de crioglobulinemia se han utilizado con éxito la plasmaféresis, dosis altas de corticoides y/u otros inmunosupresores. El anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) ha mostrado seguridad y eficacia en tres estudios de pacientes con vasculitis crioglobulinémica.⁽¹⁵⁾

Artropatía por VHC. La artropatía es una manifestación relativamente frecuente en pacientes con infección por VHC, y su prevalencia varía entre 2%-27%.^(11, 16) Esta amplia variedad refleja que es muy complejo estimar la prevalencia real.

La artritis asociada a la infección crónica por VHC puede presentarse clínicamente de dos formas, una poliarticular, que es la más frecuente, y otra oligo/monoarticular. La variedad poliarticular se presenta en el 50%-85% de las veces, involucra múltiples articulaciones pequeñas, usualmente es simétrica, con rigidez matinal y factor reumatoide (+), de manera similar a la artritis reumatoidea

(AR). Las articulaciones afectadas son principalmente las metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, muñecas y tobillos. Más del 50% de los pacientes cumplen criterios diagnósticos de AR. Aunque la mayoría de los pacientes tiene enfermedad poliarticular, un 10%-30% tiene mono u oligoartritis, que involucra especialmente grandes articulaciones, como muñecas, hombros, rodillas y tobillos.⁽¹⁶⁾

Hacer el diagnóstico de una artritis asociada a VHC no es fácil, debido a que la mayoría de las veces ésta se presenta como una poliartitis semejante a la AR, con factor reumatoide (+) en un alto porcentaje de casos (50%-80%). Sin embargo, los pacientes con artritis asociada al VHC tienen un curso más benigno, no deformante, sin nódulos subcutáneos y no se asocia a destrucción articular, osteopenia yuxtarticular o erosiones articulares. Además la velocidad de sedimentación sólo se eleva en la mitad de los pacientes.⁽¹⁶⁾ Otro elemento que puede orientar al diagnóstico de artritis asociada a VHC es la presencia de manifestaciones extrahepáticas del VHC, como crioglobulinas, fenómeno de Raynaud, vasculitis cutánea, glomerulonefritis, etc. El análisis del líquido articular muestra un líquido con características inflamatorias, con elevación de las proteínas, un recuento de blancos que varía entre 5.000-50.000 por mm³ hasta con 75% de polimorfonucleares. En algunos pacientes puede encontrarse RNA del VHC en el líquido sinovial, pero no es un hallazgo constante.⁽¹⁶⁾

Entonces, ¿cuándo deberíamos sospechar una artritis asociada a infección por VHC? En un paciente con manifestaciones articulares tipo AR, pero que además presenta un síndrome crioglobulinémico y alteración de las enzimas hepáticas. Respecto a este último punto, hay que recordar que muchos pacientes con infección crónica por VHC presentan pruebas hepáticas normales, y los reportes hablan de que un tercio de los pacientes con artritis asociada a VHC tienen pruebas hepáticas normales.⁽¹⁶⁾ En estos casos, si es que no existe el antecedente de portación crónica de VHC, debe solicitarse serología para VHC (IgG anti-VHC) y/o RNA para VHC, además de buscar la presencia de crioglobulinas en el suero. Últimamente se han publicado artículos que sugieren el uso de los anticuerpos antipéptido citrulinado (Anti-CCP) para diferenciar una AR de una artritis asociada a VHC, ya que éstos son muy específicos de AR y habitualmente son negativos en los pacientes que presentan artritis asociada a VHC, por lo que podrían ser de gran utilidad en el diagnóstico diferencial.^(17, 18)

En el tratamiento de la artritis asociada a VHC se ha utilizado con éxito hidroxcloroquina combinada con dosis bajas-moderadas de corticoides, con o sin antiinflamatorios no esteroideos.⁽¹⁹⁾

VIRUS HEPATITIS B

El virus de la hepatitis B (VHB) infecta a más de 350 millones de personas en el mundo. Su órgano blanco es principalmente el hígado, produciendo una inflamación que destruye los hepatocitos. Induce infección aguda auto-limitada en la mayoría de los casos, la que se caracteriza por presentar una fase de incubación, fase prodrómica, fase icterica y fase de convalecencia. En algunos pacientes puede producir infección crónica e incluso cirrosis o cáncer de hígado. Se transmite a través de la sangre o fluidos del organismo. El período de incubación es usualmente entre 45 y 120 días.⁽²⁰⁾

A continuación se revisan los cuadros clínicos que se observan con frecuencia en la infección por VHB que dan manifestaciones reumatológicas.

Artralgias/artritis en la infección por VHB. El compromiso articular se observa en el período prodrómico, y comprende principalmente artralgias (25% de los casos) o artritis (5%-15% de los casos). La artritis es típicamente simétrica, con compromiso de varias articulaciones (manos, rodillas, muñecas, tobillos), migratoria o aditiva, que puede asociarse con rigidez matinal. Las características clínicas recuerdan una vez más a la artritis reumatoidea. Estas manifestaciones se acompañan a menudo de fiebre leve y es frecuente que además se presente un exantema urticarial, que a veces puede ser maculopapular o incluso con lesiones purpúricas.⁽²¹⁾

La artritis y también el exantema son mediados por complejos inmunes compuestos por el antígeno de superficie del VHB y su correspondiente anticuerpo que se depositan en articulaciones y/o en la piel, produciendo un cuadro con características semejantes a la "enfermedad del suero". La artritis y exantema habitualmente preceden a la ictericia, duran entre una a tres semanas y típicamente se resuelven con el inicio de la ictericia.

En algunos casos de hepatitis crónica o viremia crónica por VHB, los pacientes pueden presentar poliartalgias o poliartrosis recurrente. Hay numerosos reportes de artritis que ocurren después de la vacunación para VHB, aparentemente mediada también por complejos inmunes.^(20, 21)

El diagnóstico de la infección es serológico, demostrando la presencia del antígeno de superficie. Las pruebas de función hepática generalmente muestran una alteración leve durante el período de afección articular, la velocidad de sedimentación (VHS) generalmente es normal, mientras que los niveles de complemento pueden estar disminuidos en etapas tempranas de la enfermedad. El líquido sinovial es de tipo inflamatorio, con número elevado de leucocitos a expensas de mononucleares o polimorfonucleares.

El manejo del compromiso articular en la infección por VHB es sintomático.

Poliarteritis nodosa. Otro cuadro que se asocia con la infección por VHB es la poliarteritis nodosa (PAN). La PAN corresponde a una vasculitis sistémica necrotizante, formadora de aneurismas, que afecta a arterias musculares de mediano y pequeño calibre. El cuadro clínico de la PAN, como corresponde a un proceso sistémico, se inicia con síntomas generales que consisten en: fiebre y alteración del estado general, astenia, anorexia, etc. Además de los síntomas generales, se acompaña de otros que van a depender del o de los órganos afectados. Puede haber compromiso renal, cardíaco, digestivo, neurológico, etc. El compromiso músculo-esquelético se puede presentar con artralgias y/o artritis, principalmente de rodillas y tobillos.

El diagnóstico se basa en criterios clínicos, angiográficos e histológicos. Se debe destacar que la presencia de infección por VHB se considera entre los criterios de clasificación de la PAN del American College of Rheumatology (ACR).

El diagnóstico precoz y la terapia agresiva son importantes para prevenir el daño irreversible de los vasos que puede resultar en un compromiso vital de los órganos afectados. Habitualmente el tratamiento es con dosis altas de esteroides combinados con otros inmunosupresores, cuyo detalle no es el objetivo de esta revisión.

La crioglobulinemia mixta también puede presentarse en asociación con el VHB, pero es mucho menos frecuente en comparación con el VHC.

RUBÉOLA

El virus pertenece a la familia *Togaviridae* y es un virus RNA. La rubéola se caracteriza por producir un exantema maculopapular característico, linfadenopatías cervicales posteriores, retroauriculares y suboccipitales. Es muy frecuente también el compromiso articular, que se caracteriza por artritis o artralgias. El compromiso articular es muy poco frecuente en hombres y en niñas prepúberes, pero ocurre en un 50% de las mujeres adultas y aparece después de iniciado el exantema. La artritis es frecuentemente simétrica, poliarticular, y más comúnmente involucra las metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, seguido de las muñecas, rodillas, tobillos y hombros.⁽²²⁾ Los pacientes suelen manifestar dolor intenso y rigidez matinal notable. La artritis es usualmente auto-limitada y no dura más de tres semanas. Sin embargo, se han descrito casos de artritis prolongada o recurrente después de la infección por virus de la rubéola.

Artralgias/artritis de características similares a las producidas por la infección con el virus de la rubéola pueden observarse pocas semanas después de la vacunación anti-rubéola. Se observa en el 1%-5% de los niños y en el 12%-20% de las mujeres adultas. La artritis suele ser menos severa y de menor duración, resolviéndose aproximadamente en una semana.

El mecanismo del compromiso articular en la rubéola se relaciona con características propias del virus. Se ha considerado que el virus tiene tropismo para crecer en los tejidos articulares, de los cuales se ha logrado aislar, y, por lo tanto, los síntomas se han atribuido a la invasión directa por el virus; sin embargo, también se ha considerado al mecanismo inmunológico como responsable de los síntomas, ya que igualmente se han aislado complejos inmunes de las articulaciones, y adicionalmente el inicio del exantema y la artritis coincide con el momento en el cual el anticuerpo específico es detectado en el suero y el virus está siendo depurado de la circulación.^(22, 23)

El diagnóstico se basa en la clínica y en la detección de anticuerpos IgM anti-rubéola en combinación con la seroconversión de IgG anti-rubéola.

El manejo del compromiso articular es con antiinflamatorios no esteroideos. La gammaglobulina endovenosa puede tener un efecto benéfico en la artropatía crónica por el virus de la rubéola.

ALFAVIRUS

Los alfavirus pertenecen a la familia de los arbovirus, que se caracterizan por infectar a los vertebrados a través de mosquitos. Se han descrito al menos 16 tipos de alfavirus que producen enfermedades en humanos. Son virus de distribución mundial y pueden producir cuadros de encefalitis, síndrome febril o artropatía (artralgia/artritis), dependiendo del subtipo de virus.⁽²⁴⁾ Afortunadamente en Chile no habitan los vectores que transmiten estos virus, por lo que no hay reportes de casos. Es importante recordar que un tipo de alfavirus, el Mayaro, es transmitido con bastante frecuencia en las selvas tropicales de América del Sur, por lo que deben indagarse los antecedentes epidemiológicos en caso de sospecha.

Debido a su baja frecuencia y poca relevancia en nuestro medio, no serán abordados con más detalles en esta revisión.

CONCLUSIONES

El compromiso articular en las infecciones virales es frecuente, pero a menudo es subdiagnosticado. La artritis es una manifestación clínica común en infecciones por parvovirus B19, virus de la hepatitis B y C, virus rubéola

y alfavirus, principalmente en mujeres adultas. Habitualmente son transitorias, autolimitadas y de corta duración. Presentan una distribución similar a la artritis reumatoide en la mayoría de los casos, lo cual es de importancia para considerarlas en el diagnóstico diferencial, más aún si con frecuencia tienen factor reumatoide (+), además de otros autoanticuerpos. Sin embargo, una característica importante de las artritis virales y que la diferencia de la AR es que la mayoría de las veces no tienen un curso crónico y destructivo. Otros elementos que orientan al diagnóstico son la presencia de fiebre, exantema, adenopatías, etc., que se ven frecuentemente en los cuadros infecciosos. El laboratorio es importante para confirmar una infección viral cuando se sospecha, ya sea por serología o por técnicas moleculares. Habitualmente sólo requieren manejo sintomático; por lo tanto, es fundamental diferenciar las artritis virales de otras artropatías como la mencionada artritis reumatoídea debido a la diferencia en el manejo y pronóstico.

El mecanismo patogénico en las artritis virales puede ser secundario a la invasión directa de la articulación por virus, o bien, como consecuencia de mecanismos inmunológicos.

Es importante recordar que existen otros cuadros clínicos asociados a infecciones virales y que clásicamente pueden producir compromiso articular, como el eritema infeccioso, la crioglobulinemia mixta y la poliarteritis nodosa, entre otros, los que deben ser sospechados ante determinadas manifestaciones clínicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Franssila R, Hedman K. Viral causes of arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2006; 20:1139-57.
2. Schattner A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine* 2005; 23:3876-86.
3. Lu J, Zhi N, Wong S, Brown KE. Activation of synoviocytes by the secreted phospholipase A2 motif in the VP1-unique region of parvovirus B19 minor capsid protein. *Journal of Infectious Diseases* 2006; 193:582-90.
4. Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. Virus-associated arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2003; 17:309-18.
5. Young N, Brown K. Parvovirus B19. *N Engl J Med* 2004; 350:586-97.
6. Heegaard E, Brown K. Human Parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:485-505.
7. Kerr J. Pathogenesis of human parvovirus B19 in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:672-83.
8. Moore T. Parvovirus-associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:289-94.
9. García Buey L, García Monzón C. Manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C. *GH continuada*. 2001; 1:64-9.
10. Sanzone A, Bègué R. Hepatitis C and Arthritis: An Update. *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20:877-89.
11. Giordano N, Amendola A, Papakostas P. Immune and autoimmune disorders in HCV chronic liver disease: personal experience and commentary on literature. *New Microbiol* 2005; 28:311-7.

12. Starkebaum G, Sasso E. Hepatitis C and B cells: induction of autoimmunity and lymphoproliferation may reflect chronic stimulation through cell-surface receptors. *J Rheumatol* 2004; 31:416-8.
13. Lormeau C, Falgarone G, Roulot D. Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection. *Joint Bone Spine* 2006; 73:633-38.
14. De Vita S, De Re V, Gasparotto D, Ballare M, Pivetta B, Ferraccioli G, et al. Oligoclonal non-neoplastic B cell expansion is the key feature of type II mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2000; 43:94-102.
15. Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, Dennin R, Gause A, Voswinkel J. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1230-3.
16. Rosner I, Rozenbaum M, Toubi E. The Case for Hepatitis C Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33:375-87.
17. Zuckerman E, Keren D, Rozenbaum M, Toubi E, Slobodin G, Tamir A. HCV-related arthritis: Characteristics and response to therapy with interferon alfa. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:579-84.
18. Bombardieri M, Alessandri C, Labbadia G, Valesini G. Role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in discriminating patients with rheumatoid arthritis from patients with chronic hepatitis C infection-associated polyarticular involvement. *Arthritis Res Ther* 2004; 6:137-41.
19. Palazzi C, Olivieri I, Cacciatore P, Pennese E, D'Amico E. Management of hepatitis C virus-related arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6:27-34.
20. Maillefert J, Sibilia J, Toussiot E. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology* 1999; 38:978-83.
21. Toivanen A, Toivanen P. Which viruses should we look for in a recent onset polyarthritis. *Acta Reum Port* 2006; 31:39-47.
22. Banatvala J, Brown D. Rubella. *Lancet* 2004; 363:1127-36.
23. Lund K, Chantler J. Mapping of genetic determinants of rubella virus associated with growth in joint tissue. *Journal of Virology* 2000; 74:796-804.
24. Rulli N, Melton J, Wilmes A. The molecular and cellular aspects of arthritis due to alphavirus infections. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1102:96-108.

Curso de Actualización en Psoriasis

Sociedad Chilena de Reumatología - Sociedad Chilena de Dermatología

Viernes 16 y Sábado 17 de Mayo 2008 HOTEL RADISSON, Santiago

Directoras: **Dra. Orietta Gómez** y **Dra. Marta Aliste**

VIERNES 16 DE MAYO

- 9:00 a 9:40 Genética y Epidemiología de la Psoriasis
Dr. Héctor Gatica, Reumatólogo, Hospital Clínico U. de Chile
- 9:45 a 10:30 Fisiopatología e Inmunología de la Psoriasis
Dr. Juan Honeyman, Dermatólogo Hospital Clínico U. Chile
- Coffee Break 10:30 - 11:00
- 11:00 a 11:40 Inmunología de la Psoriasis e Implicancias terapéuticas.
Dr. Raúl Cabrera, Dermatólogo Clínica Alemana
- 11:45 a 12:30 Clínica y Diagnóstico diferencial de la Psoriasis cutánea
Dra. Pilar Valdés, Dermatóloga Hospital Clínico U. Chile
- 12:30 a 13:15 Clínica y Diagnóstico diferencial del compromiso articular de la Psoriasis.
Dr. Miguel Gutiérrez, Reumatólogo Pontificia Universidad Católica de Chile
- Lunch 13:30 a 15:30
- 15:30 a 16:15 Enfoque general del paciente psoriático
Dr. Leonardo Sánchez, Dermatólogo Hospital Clínico U. Chile
- 16:15 a 17:00 Psoriasis Infantil
Dra. Paola Castillo, Dermatóloga Hospital Roberto del Río
- Coffee Break 17:00 a 17:30
- 17:30 a 18:00 Terapia Tópica en Psoriasis cutánea
Dr. Patricio Llancapi, Dermatólogo U. Concepción

SABADO 17 DE MAYO 2007

- 9:00 a 9:30 Fototerapia en Psoriasis
Dra. Irene Araya, Dermatóloga Hospital Clínico U. Chile
- 9:30 a 10:30 Terapia medicamentosa en Psoriasis cutánea y articular
Visión dermatológica: Dr. Hernán Correa, Dermatólogo Hospital Sótero del Río, U. Católica
Visión reumatológica: Dra. Annelisse Goecke, Reumatóloga Hospital Clínico U. Chile
- Coffee Break 10:30 a 11:00
- 11:00 a 12:00 Terapia biológica en Psoriasis cutánea y articular
Visión dermatológica: Dra. Claudia de La Cruz, Dermatóloga Pontificia Universidad Católica
Visión reumatológica: Dra. Carol Pérez, Reumatóloga Pontificia Universidad Católica
Eventos adversos de medicamentos biológicos:
Dra. Viviana Maluje, Reumatóloga Hospital FACH
- 12:00 a 12:20 Eventos adversos e Interacciones de medicamentos tradicionales en Psoriasis.
Dra. Tatiana Riveros
Dermatóloga Clínica Alemana
- 12:20 a 12:40 Clausura del Curso
Dra. Orietta Gómez.
Dra. Marta Aliste.

Inscripciones:

Sociedad Chilena de Reumatología
Sra. Ana María Insua
Fono: 7535545, Fono/Fax: 2693394
sochire@entelchile.net
www.sochire.cl