

Laboratorio básico en las enfermedades reumáticas más comunes

JAVIER MOLINA, JUAN C. ABAD, JUAN D. POSADA

En este artículo se discuten el valor y el uso apropiado de diferentes exámenes de laboratorio para propósitos diagnósticos en las enfermedades reumáticas más comunes en el medio colombiano; se incluyen los siguientes: hemograma, citoquímico de orina, reactantes de fase aguda, autoanticuerpos, factores reumatoideos, anticuerpos antifosfolípidos y estudios del líquido sinovial.

INTRODUCCION

Aproximadamente la décima parte de la consulta médica general se debe a manifestaciones musculoesqueléticas; de ellas, por lo menos la mitad son ocasionadas por compromiso no articular, se trata del llamado reumatismo de partes blandas o extraarticular.

Siempre que afrontamos un paciente con síntomas reumáticos, es esencial hacer un diagnóstico correcto para poder instaurar el tratamiento adecuado; muchas de estas entidades tienen tratamiento específico.

Por medio de una historia clínica detallada y un cuidadoso examen físico, se deben resolver los siguientes interrogantes: ¿Existe o no compromiso

sistémico? ¿Es un proceso articular, periarticular (ligamentos, tendones, bursas) o extraarticular (músculos, huesos, nervios, piel)? Si es un proceso eminentemente articular se deben hacer las siguientes consideraciones: ¿Es una condición inflamatoria (dolor en reposo) o no inflamatoria (dolor al movimiento)? ¿Se trata de un proceso mono, oligo (menos de 5 articulaciones comprometidas) o poliarticular? ¿Es agudo o crónico (más de 6 semanas)?

Una vez resueltos estos interrogantes y con base en el diagnóstico presuntivo se procede a ordenar los exámenes correspondientes, es decir los necesarios para confirmar o negar el diagnóstico en consideración. Algunos también son de utilidad para determinar el pronóstico y seguir el curso de la enfermedad después de establecido el tratamiento.

El motivo de esta revisión es hacer mención de los exámenes de laboratorio básicos en las entidades reumatológicas más comunes en nuestro medio: osteoartritis (OA), artritis reumatoidea (AR), algunas

DR. JAVIER MOLINA, Profesor Honorario, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia., DR. JUAN C. ABAD, Residente de Medicina Interna, Universidad de Texas (Dallas), Southwestern Medical Center, DR. JUAN D. POSADA, Residente de Medicina Interna, Universidad de Miami, Jackson Memorial Hospital.

enfermedades colagenovasculares, artritis inducidas por cristales y artritis infecciosas.

HEMOGRAMA COMPLETO

Si bien no es un examen específico, es de utilidad para tratar de separar lo normal de lo patológico; se debe analizar: hemoglobina, hematocrito, variables corpusculares, recuento de glóbulos blancos con su diferencial, velocidad de sedimentación globular (VSG) y recuento de plaquetas.

La anemia es multicausal; por lo general en las enfermedades reumáticas se pueden encontrar tres tipos de anemia: la ocasionada por las enfermedades crónicas (AR, Lupus Eritematoso Sistémico {LES}, etc.), que usualmente es leve o moderada y tiene relación con la actividad de la enfermedad. En la AR se encuentra aproximadamente en la mitad de las mujeres y en una proporción un poco menor en los hombres; es normocítica normocrómica o normocítica hipocrómica; (rara vez el hematocrito es menor de 30%). La absorción de hierro y su utilización medular son normales. Probablemente se debe a inhibición de la eritropoyesis por la interleukina-1 (IL-1) producida por monocitos y macrófagos tisulares.

La mejor terapia es el control adecuado de la enfermedad de base; el papel de la eritropoyetina recombinante no está definido ya que las citoquinas circulantes bloquean su acción.

Debido al uso de antiinflamatorios es frecuente encontrar anemia por deficiencia de hierro; es microcítica hipocrómica y en condiciones normales se diagnostica por disminución de la ferritina circulante. Su manejo es con hierro oral o parenteral según la tolerancia.

Aproximadamente 34% de los pacientes con AR tienen anemia ferropénica, en cuya evaluación se presentan dos dificultades: morfológicamente la anemia de las enfermedades crónicas y la ferropriva pueden ser indistinguibles. Igualmente, la ferritina sérica es un reactante de fase aguda que se eleva en cualquier enfermedad inflamatoria aún en presencia de ferropenia medular. Los niveles de esta proteína tienen valor diagnóstico para déficit de hierro cuando se encuentran por debajo de 20 mg/dl y lo descartan cuando están por encima de 60 mg/dl. Con cifras intermedias y duda en el diagnóstico, es necesario recurrir a la punción de medula ósea con tinción para hierro.

La anemia hemolítica normocítica normocrómica con elevación corregida del índice de reticulocitos ocurre fundamentalmente en pacientes con LES y rara vez en otras entidades reumatológicas.

Otros tipos de anemia como megaloblástica, sideroblástica, aplástica, etc. son menos comunes en las enfermedades reumáticas.

El recuento de leucocitos puede sugerir posibilidades diagnósticas: leucocitosis moderada suele ocurrir en muchas enfermedades reumáticas; se presenta en la cuarta parte de los pacientes con AR; es frecuente en el síndrome de Reiter, en la fiebre reumática y en pacientes que reciben corticoesteroides. Cifras superiores a 18.000/mm³ son comunes en vasculitis, artritis juvenil, enfermedad de Still en el adulto y en la mayoría de las artritis infecciosas. El número de neutrófilos circulantes suele aumentarse con la administración de corticoesteroides; también muchas enfermedades inflamatorias pueden causar neutrofilia moderada. Neutropenia es común en el síndrome de Felty.

Leucopenia (< 4.000 células/mm³) se encuentra principalmente en el LES; también en los síndromes de Felty y Sjögren y a veces ocasionada por drogas.

Linfopenia (< 1.500 linfocitos/mm³) se encuentra fundamentalmente en el LES y se considera como índice de actividad; también ocurre como consecuencia de la terapia con corticoesteroides.

Eosinofilia superior a 7% se puede encontrar en AR activa con manifestaciones extraarticulares, fasciitis eosinofílica, en algunas vasculitis, escleroderma, síndrome de Sjögren y reacciones secundarias a drogas (AINEs, sales de oro, etc.)

El recuento adecuado de plaquetas es importante; trombocitosis (> 300.000/mm³) se encuentra en algunos casos de AR activa y en algunas vasculitis. Trombocitopenia (< 100.000/mm³) ocurre con mayor frecuencia en el LES; también se presenta como consecuencia de la administración de algunas drogas antirreumáticas, en el síndrome de Felty, en la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y en el síndrome de Sjögren.

REACTANTES DE FASE AGUDA

Son un grupo heterogéneo de proteínas, casi todas sintetizadas en el hígado como respuesta al estímulo por IL-1; aparecen como consecuencia de lesión tisular, infección o proceso inflamatorio y re-

gresan a lo normal con la curación del proceso. Los dos exámenes más importantes y prácticos y menos costosos son la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva (PCR). Si bien la VSG es más utilizada por el bajo costo y la fácil determinación, la PCR responde más rápido a las alteraciones inflamatorias y puede ser mejor marcador de éstas.

La VSG es la distancia que por gravedad bajan los eritrocitos de la sangre anticoagulada colocada en un tubo de vidrio; esta distancia aumenta cuando hay disminución del número de eritrocitos (anemia) o cuando existen reactantes de fase aguda en el plasma que neutralizan la repulsión natural entre los hematíes. Por el método de Westergreen los valores máximos normales en una hora son 15 mm en el hombre y 20 mm en la mujer; la VSG aumenta con la edad y en mayores de 60 años puede ser de 30 mm. En ausencia de anemia, éste es un examen muy útil para diferenciar los procesos inflamatorios de los no inflamatorios; se encuentra elevada en muchas entidades reumológicas, casi siempre en relación con el grado de actividad de la enfermedad. Así ocurre principalmente en polimialgia reumática, AR, artritis séptica, fiebre reumática, espondiloartropatías seronegativas, vasculitis y enfermedades del tejido conectivo; suele ser normal en procesos degenerativos, artrosis, reumatismo no articular, fibromialgia, etc.

La PCR se encuentra normalmente en pequeñas cantidades, pero se eleva en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios o traumáticos. Su concentración aumenta 24 a 48 horas después de iniciado el estímulo; es de ayuda diagnóstica y para evaluar la respuesta al tratamiento puesto que también disminuye rápidamente una vez controlado el proceso. Existe un grupo de enfermedades consideradas como de alta respuesta de la PCR; las más importantes son fiebre reumática, AR, artritis reumatoidea juvenil (ARJ), espondiloartropatías, vasculitis, polimialgia reumática, enfermedad de Crohn, etc. Otras entidades, a pesar de su actividad inflamatoria y su severidad, se asocian con baja respuesta de la PCR; las más comunes son LES, polidermatomiositis, escleroderma, EMTC, colitis ulcerativa y ciertas hepatopatías autoinmunes. Como la fiebre es un síntoma común en el LES, se pueden presentar dificultades diagnósticas (infección asociada vs. reactivación); la PCR puede ser de ayuda para su diferenciación.

CITOQUIMICO DE ORINA

El simple examen de orina para detectar la presencia de proteína o elementos formes es de gran ayuda en el diagnóstico de algunas enfermedades reumáticas. En caso de alteraciones, se deben solicitar exámenes adicionales como creatinina sérica, orina de 24 horas para cuantificación de proteínas, depuración de creatinina, etc.

Se puede encontrar proteinuria discreta por ejercicio o deambulación; niveles elevados indican daño renal. Cuando la determinación cualitativa es mayor de dos cruces, se debe ordenar su cuantificación en orina de 24 horas.

Se puede presentar proteinuria moderada en el LES, escleroderma, algunas vasculitis y amiloidosis. Algunas drogas también pueden ocasionarla, bien por daño glomerular (sales de oro, penicilamina) o intersticial (AINEs).

Proteinuria mayor de 3.5 gramos en 24 horas es sugestiva de LES con daño renal grave o amiloidosis.

La hematuria se define como la presencia de 3 o más eritrocitos por campo de alto poder; se presenta en las mismas entidades que causan proteinuria y también puede ocurrir en la litiasis o la cistitis como complicación de tratamiento con ciclofosfamida.

Los cilindros son más específicos de daño renal; sin embargo la deshidratación puede ocasionar cilindros hialinos sin que esto implique patología.

La presencia de cilindros granulosos o leucocitarios en un paciente con nefritis lúpica amerita urocultivo, aunque también pueden ser causados por la enfermedad misma. Los cilindros hemáticos son más específicos de diversos tipos de glomerulonefritis.

AUTOANTICUERPOS

El sistema inmune está en capacidad de producir anticuerpos contra antígenos propios (autoanticuerpos) principalmente dirigidos contra antígenos celulares. Si bien se pueden determinar por diferentes técnicas, la inmunofluorescencia indirecta es considerada como la prueba tamiz. Con el substrato antigénico de las células HEP-2 se pueden detectar los siguientes patrones:

El **homogéneo o difuso** cuando el núcleo se colorea de manera uniforme; se puede encontrar en todas las enfermedades del tejido conectivo, en algunos pacientes con AR y en los síndromes lúpicos inducidos por drogas.

A títulos altos este patrón es sugestivo de LES; entonces se debe determinar el anti DNA (*Crithidia lucillae*); títulos bajos se encuentran en otras enfermedades reumatológicas o no reumatológicas.

El patrón **periférico o en anillo** cuando el núcleo se colorea principalmente en la periferia; se encuentra casi exclusivamente en el LES. Su presencia obliga a la determinación del anti-DNA.

El patrón **moteado fino**: el núcleo se colorea en forma de retículo; es el más común de los patrones. Es producido por anticuerpos que reaccionan con varios antígenos nucleares; los más importantes son los llamados ENA (RNP, Sm, Ro, La). En presencia de este patrón es necesario determinar los diferentes ENA. Se encuentra en el LES, la EMTC, la esclerosis sistémica, la artritis reumatoidea y el síndrome de Sjögren.

En el patrón **nucleolar** únicamente se colorean los nucléolos; a títulos altos es sugestivo de esclerosis sistémica.

Existen otros patrones como el **anticentrómero** y los **citoplasmáticos** que sugieren entidades diferentes, principalmente síndrome de CREST y polidermatomiositis.

FACTORES REUMATOIDEOS (FR)

Son un grupo de anticuerpos contra la porción Fc de la IgG. Pueden ser de cualquier isotipo de gammaglobulina, pero los más comunes son IgG e IgM. Están presentes en 80% de los pacientes con AR pero también en un gran número de otras entidades reumáticas y no reumáticas. A títulos mayores de 1:1.280 se consideran significativos de AR.

Si bien existe clara correlación entre los títulos de FR de tipo IgM y la severidad de la enfermedad, manifestaciones extraarticulares, erosiones y presencia de nódulos subcutáneos, también ocasionalmente se los puede encontrar en pacientes con pocos síntomas articulares.

Los FR de tipo IgG tienen la particularidad de formar complejos inmunes por su propia asociación sin la presencia de antígenos. Dichos complejos producen inflamación por activación del complemento e

interacción con los monocitos y por lo tanto juegan un papel importante en la patogénesis de la AR. Títulos altos se han asociado con vasculitis.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

Son un grupo de tres autoanticuerpos dirigidos contra diferentes fosfolípidos; el primero de ellos corresponde a los anticuerpos responsables de la prueba falsa reactiva de VDRL para sífilis; son los menos sensibles y específicos; en segundo lugar el llamado **anticoagulante lúpico**: se trata de anticuerpos que reaccionan con los fosfolípidos necesarios para activar la cascada de la coagulación y que prolongan el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) y el de protrombina (TP); su presencia se hace menos evidente al diluir el suero con solución salina fisiológica; los tiempos prolongados no se corrigen añadiendo plasma normal (al contrario de lo que ocurre cuando hay déficit de factores). El tercer autoanticuerpo de este grupo es el **anticardiolipina**; se detecta por RIA o ELISA, es el más sensible y específico y parece tener la mayor correlación con la clínica. El **anticoagulante lúpico** y el **anticuerpo anticardiolipina** se asocian, paradójicamente, con fenómenos trombóticos, tanto venosos como arteriales, principalmente en la femoral, vasos cerebrales, coronarios y retinianos. Al parecer producen trombosis por alteraciones de la membrana plaquetaria o inhibición de la síntesis de prostaciclina. También se asocian con trombocitopenia y abortos recurrentes. Se encuentran aproximadamente en la tercera parte de los pacientes con LES (muchas veces sin producir síntomas), en otras enfermedades autoinmunes, endocrinas, neoplásicas o por drogas. Cuando se encuentra aislado se le denomina el síndrome antifosfolípido primario.

LIQUIDO SINOVIAL

El estudio del líquido sinovial constituye uno de los exámenes más útiles en el diagnóstico de las enfermedades reumáticas. Se lo debe practicar en todo paciente con derrame articular, cuando se desconoce el diagnóstico. Las únicas contraindicaciones absolutas para su aspiración son las discrasias sanguíneas severas y la infección en el área de

punción. Se debe extraer todo el líquido que sea posible, colocando 5 a 10 ml en cada uno de dos tubos: uno heparinizado para recuento celular y otro sin anticoagulante para química y otros estudios.

Es crucial diferenciar los líquidos inflamatorios de los no inflamatorios. En el diagnóstico de la artritis séptica o por cristales el análisis del líquido articular es el estudio más importante.

No son muy útiles las mediciones de viscosidad, glucosa o coágulo de mucina; tampoco es indispensable la clasificación en diferentes tipos debido a su poca especificidad.

Se deben determinar el volumen, el color y la transparencia; el líquido no inflamatorio es claro (permite leer a su través), viscoso y xantocrómico similar a la clara de huevo. El inflamatorio es turbio y su color varía de amarillo a verde; si hay pus franca debe pensarse en un proceso infeccioso. El líquido hemorrágico sugiere trauma, coagulopatía o lesión neoplásica; ocasionalmente se lo puede encontrar en procesos artríticos muy crónicos.

Para el recuento leucocitario el líquido sinovial se debe diluir en solución salina en vez de ácido acético ya que éste precipita el ácido hialurónico presente en el líquido sinovial. Cuando el recuento es menor de $2.000/\text{mm}^3$ se lo considera no inflamatorio y es clásico en procesos degenerativos (osteoartritis, osteocondritis, etc); también se puede presentar en entidades inflamatorias como LES, AR inicial y escleroderma.

Líquidos con glóbulos blancos entre 2.000 y $50.000/\text{mm}^3$ se consideran inflamatorios y corresponden a otras entidades como AR, artropatías inducidas por cristales, síndrome de Reiter etc.

Cifras de leucocitos superiores a $50.000/\text{mm}^3$, sugieren artritis infecciosa y se requieren exámenes adicionales (Gram y cultivos). Ocasionalmente artropatías no infecciosas pero muy inflamatorias pueden presentar recuentos similares.

El estudio microscópico en fresco de una gota de líquido sinovial, constituye el examen más importante puesto que muchas veces es suficiente para establecer el diagnóstico correcto. Se hace con microscopio convencional y luego con luz polarizada. Es fundamental la búsqueda de cristales (se diferencian por su morfología y su patrón de refringencia. El Gram y el cultivo se deben ordenar ante

la sospecha de un proceso infeccioso, utilizando los medios adecuados.

OTROS EXAMENES DE LABORATORIO

Debido al compromiso multisistémico de muchas enfermedades reumáticas un gran número de otros exámenes de laboratorio, estudios electromiográficos, biopsias, radiografías, gamagrafía, tomografía, resonancia magnética etc. pueden estar justificados en determinadas circunstancias. Haremos una breve mención del complemento, el ácido úrico y las enzimas séricas.

Los niveles de complemento se encuentran disminuidos por consumo excesivo (enfermedades por complejos inmunes), por déficit de factores (hipocomplementemias congénitas) o por defecto en la síntesis.

En el LES la determinación del complemento sirve para seguir el curso y la actividad de la enfermedad; se encuentra disminuido en los períodos de máxima actividad especialmente en los casos de nefritis activa. Se utiliza la determinación de C_3 y C_4 y a veces CH_{50} .

El ácido úrico es un examen muy utilizado en reumatología aunque sólo es de verdadera utilidad cuando se sospecha el diagnóstico de gota. Los valores normales son hasta 7 mg/dl en hombres y 6 mg/dl en mujeres. En la gota existe un largo período de hiperuricemia asintomática que lleva a la precipitación de cristales en diferentes tejidos. La presencia de hiperuricemia en un paciente con artritis no establece el diagnóstico de gota, como tampoco lo excluye un nivel normal de ácido úrico. Hay que tener presentes las causas de hiperuricemia secundaria como ingesta de salicilatos a bajas dosis y diuréticos. En pacientes jóvenes con gota es necesario cuantificar el ácido úrico en orina de 24 horas para ver si son hiperproductores (pueden tener defectos enzimáticos y probabilidad de litiasis renal).

Algunas enzimas musculares son liberadas a la circulación como resultado de un trauma y su determinación refleja la severidad del daño. La más sensible es la CK. Los valores normales son hasta 80 UI en mujeres y 150 UI en hombres. Para su adecuada interpretación se debe evitar todo tipo de trauma, inyecciones, etc. Las entidades donde se encuentra elevada son polimiositis, trauma, rabdomiolisis aguda y algunas distrofias neuromusculares. No se debe

olvidar que el infarto del miocardio es una causa importante de elevación de esta enzima, principalmente de su fracción MB. En la polimiositis la medición de los niveles de esta enzima sirve para determinar la actividad y como guía muy importante en el tratamiento. Rara vez son normales y también en raras ocasiones pueden permanecer elevados a pesar de la remisión histológica.

En conclusión, los exámenes de laboratorio básicos en las principales y más comunes enfermedades reumáticas son:

Artritis reumatoidea: hemograma completo con eritrosedimentación, citoquímico de orina, factor reumatoideo cuantitativo; con frecuencia radiografía de articulaciones. Ocasionalmente anticuerpos antinucleares y estudio del líquido sinovial.

Osteoartritis: estudios radiográficos de las articulaciones comprometidas.

Gota: estudio del líquido sinovial (cristales), ácido úrico en sangre y en orina de 24 horas; a veces glicemia, citoquímico de orina, creatinina y perfil lipídico.

Lupus eritematoso sistémico: hemograma completo con eritrosedimentación y recuento de plaquetas, PCR cuantitativa, citoquímico de orina, creatinina, anticuerpos antinucleares, C₃ y C₄. Probablemente anti-DNA nativo y otros autoanticuerpos (ENA). Si se encuentra alguna anomalía en los anteriores, se justifica un estudio más amplio según el órgano o sistema comprometido.

Artritis infecciosa: principalmente estudio adecuado de líquido sinovial incluyendo Gram y cultivos, hemocultivos, urocultivos etc., hemograma completo con eritrosedimentación, radiografía y PCR.

Pese al valioso aporte que puede hacer el laboratorio al estudio de las enfermedades reumáticas, no puede perderse de vista el hecho de que una buena historia clínica y un examen físico pormenorizado

siguen siendo los pasos más importantes para llegar a un diagnóstico correcto.

SUMMARY

LABORATORY USE IN THE STUDY OF RHEUMATIC DISEASES

We discuss the value and the proper use of several laboratory tests in the diagnosis of rheumatic diseases that are frequently found in Colombia; the following studies are considered: blood cell counts, urine analysis, acute phase reactants, autoantibodies; rheumatoid factors, antiphospholipid antibodies and synovial fluid study.

BIBLIOGRAFIA

1. BAER AN, DESSYPRIS EN, KRANTZ SB. The pathogenesis of anemia in rheumatoid arthritis: A clinical and laboratory analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 19: 209-223.
2. BENSON MD. Acute phase reactants. *Current Opinion Rheumatol* 1989; 1: 209-214.
3. EISENBERG JM, SCHUMACHER HR, DAVIDSON PK, KAUFMANN L. Usefulness of synovial fluid analysis in the evaluation of joint effusion. *Arch Intern Med* 1984; 144: 715-719.
4. EGELAND T, MUNTHE E. Rheumatoid factors. *Clin Rheum Dis* 1983; 9: 135-160.
5. GIL I, ECHAVARRIA E, MOLINA J. Anticuerpos antifosfolípidos. *Acta Med Col* 1989; 14: 321-332.
6. KUSHNER I, MACHIEWICZ A. Acute phase proteins as disease markers. *Dis Markers* 1987; 5:1-11.
7. MOLINA J. Principales autoanticuerpos en lupus eritematoso sistémico y esclerosis sistémica. *Acta Méd Col* 1989; 14:58-64.
8. MOLINA J. Exámenes de laboratorio y su interpretación. En: MOLINA J, ed. Reumatología. Medellín: CIB, 1988: 42-74.
9. SCHUMACHER HR. Reproductivity of synovial analysis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 770-774.