

**ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN****Histopatología de la membrana sinovial en la artritis gotosa****Histopathology of synovial membrane in the gouty arthritis****María Magdalena Rubio Pampín^I, José Pedro Martínez Larrarte^{II}**^IEspecialista de 1er Grado en anatomía patológica^{II}Especialista de 2do Grado en Reumatología

Departamento de Anatomía Patológica. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo. Hospital Docente Clínico Quirúrgico Dr. Miguel Enríquez. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Miguel Enríquez. Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, La Habana, Cuba.

RESUMEN

Las alteraciones del metabolismo de las purinas pueden dar lugar a la gota, una enfermedad originada por elevación de los niveles de ácido úrico ocasionada por múltiples causas, representando la artritis una de sus principales manifestaciones clínicas. En este artículo mostramos el resultado del estudio biopsico de la membrana sinovial tomada por artroscopia, realizadas en el servicio de anatomía patológica del Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre de pacientes con diagnóstico de artritis gotosa atendidos en el Centro de Reumatología, en un periodo de siete años, observando entre los principales hallazgos hiperplasia e hipertrofia de sinoviocitos en la capa superficial de la membrana sinovial, proliferación de fibroblastos y fibras colágenas e infiltrado inflamatorio crónico, la presencia de tofos en el estroma de 13 biopsias y los cristales de uratos relacionados de modo dependiente con hipertrofia de sinoviocitos y las células gigantes.

Palabras clave: gota, artritis, artritis gotosa, hiperuricemia.

ABSTRACT

The alterations of the metabolism of the purines can give place to the drop, an illness originated by elevation of the levels of acid uric occasioned by multiple causes, representing the arthritis one of his main clinical demonstrations. In this article are the result of the biopsies study of the membrane synovial taken by arthroscopy, realized in the service of pathological anatomy of the Clinical Educational Hospital Surgical 10 October of patients with diagnostic of gout' arthritis attended in the Rheumatology Center, in a period of seven years, observing between the main findings hyperplasia and hypertrophy of sinoviocitos in the superficial layer of the membrane synovial, proliferation of in the superficial layer of the membrane synovial, proliferation of fibroblasts and collagen's fiber and infiltrated inflammatory chronic, the presence of tophus in the stromal of 13 biopsies and microcrystals' acid uric related of dependent way with hypertrophy of sinoviocitos and the giant cells.

Keywords: Gout, arthritis, gouty arthritis, hyperuricemia

INTRODUCCIÓN

Los huesos se unen entre sí para formar el esqueleto, mediante estructuras constituidas por tejidos de naturaleza conjuntiva. Las articulaciones se dividen en diartrosis que permiten grandes movimientos de los huesos y sinartrosis en los que no hay movimiento o este es muy limitado.

Las diartrosis son las articulaciones que se encuentran generalmente uniendo los huesos largos y tienen gran movilidad, hay una capsula que une los extremos óseos, delimitando una cavidad cerrada que es la cavidad articular, la cual contiene un líquido incoloro, transparente y viscoso que es el líquido sinovial rico en ácido hialurónico y facilita el desplazamiento de las superficies articulares revestidas por cartílago hialino sin pericondrio.¹

Las capsulas de las diartrosis tienen una estructura diferente según la articulación considerada y están constituidas por dos capas, una externa fibrosa y una interna o cubierta sinovial que reviste la cavidad articular excepto en las zonas cartilaginosas.

En la capa sinovial se forma el líquido hallado en la cavidad articular, esta capa está plegada y sus pliegues penetran en el interior de la cavidad articular. La superficie interna de la cubierta sinovial está recubierta por una capa de células planas o cuboides que descansan sobre el tejido conjuntivo, que puede ser laxo, denso o adiposo según su localización regional.¹

Las células de la capa sinovial son de origen mesenquimatoso y entre ellas hay pequeñas cantidades de sustancia fundamental amorfa del tejido conjuntivo. En el microscopio electrónico se observan dos tipos celulares en el revestimiento de la cubierta sinovial, uno es parecido a los macrófagos y el otro recuerda al fibroblasto.

Las células de revestimiento de la cubierta sinovial sintetizan ácido hialurónico y proteínas para el líquido sinovial. La capa fibrosa de la capsula articular está formada por tejido conjuntivo denso, envuelve los ligamentos de la articulación y los tendones, que se insertan cerca de las extremidades óseas.¹⁻³

La gota es una enfermedad que no abrevia netamente la supervivencia, pero perturba el buen desarrollo de la vida; constituye un proceso patológico que no solo pertenece a la humanidad del presente, ya que es conocida desde la antigüedad mencionándose en textos del Antiguo Egipto como el Papiro de Ebers, donde se afirma que afecta al dedo gordo del pie y se menciona el empleo del colcichum para su curación.⁴

Hipócrates la cito en sus escritos y Galeno describió los tipos gotosos manifestando la importancia de la dieta en la aparición del mal.^{4,5}

En el siglo XVII se aisló el ácido úrico por el químico sueco Carl Wilhelm Scheele y poco después en 1797 el químico y físico Guiliam Hide Wollaston comprobó su presencia en los tofos de un paciente afectado demostrando que el ácido úrico era la sustancia causante de la afección. Hermann Emil Fischer en 1898 demostró que el ácido úrico proviene del catabolismo de las purinas de los ácidos nucleicos, recibiendo por sus investigaciones en este campo el premio nobel de química en 1902.^{5,6}

Los casos de gota de acuerdo a su etiología, clásicamente se dividen en dos grupos: gota primaria y gota secundaria. La gota primaria corresponde a la inmensa mayoría de los casos y no existe otra enfermedad que sea la causa del problema, puede ser por aumento de la producción de ácido úrico y el defecto desconocido (idiopático), o por disminución en la eliminación de ácido úrico por el riñón.⁷

La gota secundaria es la originada por otra enfermedad como puede ocurrir en la policitemia vera, leucemia, psoriasis extensas, tumores malignos, enfermedades renales como insuficiencia renal y otros; no debemos dejar de señalar que algunos medicamentos como los diuréticos, ácido acetil salicílico y algunos quimioterápicos también pueden originarla.^{7,8}

Los síntomas articulares suelen ser una manifestación a menudo dramática de la anormalidad metabólica subyacente, causando intensos dolores producto del síndrome inflamatorio agudo que desarrolla,^{8,9} razón por la que presentamos estos resultados de pacientes con el diagnóstico de gota a través del estudio de las lesiones histopatológica de la membrana sinovial, valorando la incidencia de la sinovitis gotosa en relación con la edad y el sexo y fundamentando las alteraciones morfológicas microscópicas que presentan los casos de sinovitis gotosa revisados en nuestra casuística.

MÉTODOS

El material del presente estudio fue obtenido de los archivos del departamento de anatomía patológica y del servicio de reumatología del Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre.

Se estudiaron 107 casos con el diagnóstico de gota comprendidos en un periodo de 12 años. En nuestra primera etapa de trabajo se revisaron las historias clínicas del total de pacientes gotosos, de los cuales no todos tenían realizados estudios histopatológicos y se extrajeron datos como edad y el sexo.

Ha estos pacientes se realizó un total de 50 biopsias sinoviales con el criterio clínico de gota, resultando útiles 42 biopsias para los objetivos de esta investigación. Ocho biopsias se descartaron por ser el tejido extraído escaso para le estudio.

El material de biopsia fue obtenido mediante métodos artroscópicos o punción en la articulación de la rodilla, que correspondían a pacientes en un estado crónico de la enfermedad.

Todas las muestras fueron fijadas en formol al 10 por ciento para el procesamiento histológico mediante parafina. Las técnicas histológicas empleados fueron Hematoxilina-Eosina, Van Giesson y Hematoxilina fosfotungstica.

Para la observación se utilizó un microscopio Olympus con fuente de luz propia y realizada siempre por el mismo observador.

De acuerdo al número de células inflamatorias presentes en la membrana sinovial observadas un campo microscópico de mediano aumento (10 × 10) clasificamos el proceso inflamatorio en ligero, moderado, severo o ausente según la siguiente escala. Tabla 1

Tabla 1. Clasificación de los procesos inflamatorios en relación al número de células observadas.

Clasificación de los procesos inflamatorios	No de células
Ligero	Menos de 20 células
Moderado	Entre 20 y 40 células
Severo	Más de 40 células
Ausente	Ausencia total de células

En cuanto a la localización del infiltrado inflamatorio en la membrana sinovial consideramos como una distribución difusa cuando las células se hallan sobre áreas extensas de la misma, paralela a la capa superficial o en las profundidades del estroma (tejido subsinovial).

Consideramos una distribución focal cuándo el infiltrado inflamatorio se dispone a manera de acúmulos focales en el tejido sub-sinovial.

Identificamos la hiperplasia por el engrosamiento en varias capas celulares de la cubierta normal de sinoviocitos. Se considero además el mayor tamaño y las variaciones en la forma, así como hiperromasia y relación núcleo-citoplasma.¹⁰

De cada lámina observada, se anotaron las características histológicas de la capa superficial de sinoviocitos, del

estroma o tejido subsinovial, de los vasos sanguíneos y del infiltrado inflamatorio.

RESULTADOS

El grupo de edad mas representado fue el que se encontraba entre los 40 y 49 años con un total de 38 casos, correspondiéndoles al 35.51 %, les siguieron en orden descendente de frecuencia los que oscilaban entre 50 y 59 años y 60 y 69 años, ocupando el menor porcentaje los pacientes entre los 20 y 29 años de edad. Tabla 2

Tabla 2. Frecuencia de pacientes según grupo etario.

Grupo de edades	No de pacientes	Por ciento
20-29 años	4	3.73 %
30-39 años	38	35.51 %
40-49 años	25	23,36 %
50-59 años	21	19,62
60-99 años	19	17,75 %
Total	107	100

Fuente: Historias clínica

El sexo más afectado fue el masculino con un total de 102 casos para el 95,32 %, encontramos solo 5 casos del sexo femenino que constituyeron el 4,67 %. Tabla 3

Tabla 3. Relación de pacientes según edad

Sexo	No de pacientes	Porciento
Femenino	5	4,67 %
Masculino	102	95,32 %

Fuentes: Historias clínicas

Aspectos morfológicos:

Del total de biopsias estudiadas observamos en 40 hiperplasias y en 15 hipertrofia de la capa de sinoviocitos, que constituyeron el 95,23 % y 35,71 % respectivamente. Fueron estas las alteraciones más notables en esta zona.

Comprobamos la presencia de áreas focales de necrosis fibrinoide de sinoviocitos en 4 casos que resultaron el 9,52 % del total, la que fue catalogada de ligera por su extensión. Observamos además áreas pequeñas de necrosis fibrinoide en el estroma de 6 biopsias, y la capa superficial rodeada de sinoviocitos en solo un caso.

Alteraciones del estroma de la membrana sinovial gotosa:

Fibroblastos y fibras colágenas:

En la totalidad de las biopsias estudiadas, observamos aumento de los fibroblastos y fibras colágenas en el tejido subsinovial en comparación con biopsias de membrana

sinovial normal; el edema estuvo presente en 37 biopsias, lo que representó en este estudio el 88,09 % del total.

La fibrina se observó en el estroma en 31 biopsias, fundamentalmente localizada en las paredes de los vasos sanguíneos y en pequeñísimos acúmulos en el tejido subsinovial, presentaban depósito de hemosiderina 18 de ellas en el tejido conectivo del estroma, en forma de gránulos finos carmelitas, representando el 42,85 % del total.

La presencia de tofos estuvo presente en 13 biopsias representando un 30,95 %, llamando más la atención la ausencia en el resto de los casos. Hay que señalar que la localización de los mismos fue en el estroma de la membrana sinovial.

Fueron observadas pequeñas áreas de necrosis fibrinoide en el estroma de solamente 6 biopsias, lo que no resultó una alteración frecuente en nuestro estudio.

Solo 4 de las biopsias revisadas presentaron áreas de hemorragias en el tejido subsinovial y profundamente en el estroma, las cuales coincidieron con gran congestión, dilatación vascular, hiperplasia de vasos sanguíneos, y en un caso se encontró vasculitis de pequeños vasos.

Alteraciones de los vasos sanguíneos de la membrana sinovial gotosa:

La congestión y dilatación vascular fueron las alteraciones predominantes en nuestras observaciones, presentes en todas las biopsias estudiadas. La hiperplasia de vasos sanguíneos fue observada en 39 biopsias; signos de vasculitis se observaron 16 casos y de hipertrofia endotelial en 8.

Infiltrado inflamatorio de la membrana sinovial:

El infiltrado inflamatorio fue crónico en las 42 biopsias que se incluyeron en este estudio.

El tipo de infiltrado inflamatorio que predominó fue el moderado en 21 biopsias, constituyendo la mitad de las estudiadas; le siguieron en orden descendentes de frecuencia el infiltrado inflamatorio ligero en 20 biopsias, y una con infiltrado severo, predominando la forma difusa en 39. La focal y en combinación de ambas se observó en con el 3 y 5 biopsias respectivamente.

No encontramos la presencia de folículos linfoides en ninguna de los tejidos observados.

Grado de Infiltración Celular:

El tipo de célula que predominaron fueron los linfocitos; la infiltración de células plasmáticas estuvo ausente en el 60 % de los casos el 24 % fue moderada y 16 % ligera, los neutrófilos estuvieron presentes en una forma ligera en 5 %

de los casos, moderadamente en el 2 %, no estando presentes en la mayoría de los casos, que representaron el 93 %.

Los monocitos estuvieron ausentes en el 76 % de los casos revisados, la infiltración ligera para el 19 % y moderada en 5 %.

Las células gigantes en los 42 casos estuvieron relacionadas con depósitos de cristales de uratos, la infiltración de las mismas represento para las formas moderadas el 26 % y 5 % para la ligera, estando ausentes en el 69 % de los casos.

DISCUSIÓN

Dentro del contexto de las múltiples enfermedades articulares, tratadas por los reumatólogos, llama especial atención la artritis gotosa, considerada por muchos como una enfermedad poco frecuente; sin embargo, observamos una alta frecuencia de pacientes con esta artropatía que se atiende como casos nuevos o de manera sistemáticas en el Centro de Reumatología.

La edad más frecuente fue la comprendida entre los 40 y 49 años, con treinta y ocho casos representando el 36 %, y el sexo más afectado el masculino con 102 casos para un 92 % que presenta resultados similares en otros estudios.¹¹⁻¹³

En cuanto a los hallazgos más significativos en la morfología de la membrana sinovial de nuestro estudio, observamos el aumento del número de células (hiperplasia) y del tamaño de cada célula individual (hipertrofia), representados por 40 y 15 casos respectivamente, lo que corresponde con el mecanismo de defensa de la membrana sinovial en el curso de esta enfermedad, resultados reportados por Anderson y Hamperl en estudio similares,^{14,15}

En nuestro estudio vemos la presencia de áreas focales y difusas de necrosis fibrinoide entre los sinoviocitos. Solo en seis biopsias las encontramos en el estroma, coincidiendo en una con la capa superficial y estroma.

Frecuentemente el exudado inflamatorio contiene abundante fibrinógeno, que se polimeriza para dar lugar a la fibrina, observada como un material eosinófilo denso depositado en banda o acúmulos.

En nuestro estudio, solamente en una biopsia se apreció la presencia de fibrina en la capa superficial de la membrana sinovial; sin embargo, en el estroma se encontró depósito de fibrina en paredes de vasos sanguíneos de 31 biopsias.

En la totalidad de las biopsias encontramos proliferación de fibroblastos y fibras colágenas en el tejido subsinovial; coincidiendo esto con lo observado por otros autores.¹⁶⁻¹⁸

La extensión del edema en la membrana sinovial esta facilitada por la arquitectura laxa del tejido conectivo. Este

hecho estuvo presente en la mayoría de las biopsias estudiadas. La hemosiderina observada en el tejido conectivo del estroma sinovial se encontró en menos del 50 % de ellas.

Cuatro biopsias presentaron elementos de hemorragias coincidiendo con congestión y dilatación vascular, hiperplasia de vasos sanguíneos y vasculitis.

Normalmente no suelen ocurrir hemorragias en la capa superficial de la membrana sinovial, pero estas pueden aparecer como consecuencia del daño acontecido en las paredes vasculares luego de la congestión y aumento consecuente de la presión extravascular o por un traumatismo local.

El infiltrado inflamatorio estuvo presentado por células mononucleares en la totalidad de las biopsias, como era de esperar por tratarse de pacientes en estadios crónicos de la enfermedad, con una intensidad de moderado a ligero. La forma de distribución difusa fue vista en la mayoría de ellas, siguiéndole la focal. Los tipos de células que predominaron en el infiltrado inflamatorio fueron el linfocito y la infiltración plasmocitaria.

La presencia de monocitos y células gigantes siempre estuvo relacionada a los depósitos de cristales de urato. Figura 1

Figura 1. Células gigantes rodeando masas de cristales de uratos.



En este estudio solo encontramos la presencia de tofos en 13 casos localizados en el estroma sinovial, constituidos por una masa de cristales de urato agrupados en forma de haces o gavillas, aspecto del que deriva el nombre la gota, tornándose de color pardo, y característicamente birrefringentes al examen con luz polarizada.

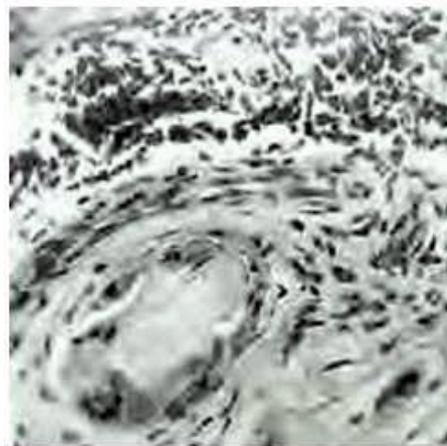
Estos acúmulos de cristales se observaron rodeados por un tejido de granulación que contiene numerosas células gigantes de tipo cuerpo extraño, fibroblastos jóvenes entre mezclados con linfocitos, células plasmáticas y macrófagos.

Figura 2. Presencia de tofos gotosos en la membrana sinovial.



Rosenberg señala que las células gigantes son una de las características más distintivas en el proceso de rodear grandes masas de uratos, estas células se deforman y sufren estiramientos de modo que se pueden extender a lo largo de la mitad del campo microscópico de gran aumento.¹⁹

Figura 3. Infiltrado linfocitario severo subyacente a tofo gotoso.



A pesar de que esta lesión se ha citado por múltiples autores como características de la gota, en nuestro estudio no reflejo el cuadro clínico-histológico más frecuente; la que fue representada por la sinovitis crónica.

CONCLUSIONES

El mayor número de pacientes gotosos fueron los comprendidos entre los 40 y 49 años, del sexo masculino.

La hiperplasia e hipertrofia de sinoviocitos fueron las alteraciones que predominaron en la capa superficial de la membrana sinovial.

En todas las biopsias se observó proliferación de fibroblastos y fibras colágenas, congestión y dilatación de vasos sanguíneos e infiltrado inflamatorio crónico.

Fue significativa la presencia de depósitos de fibrina en el estroma y fundamentalmente en paredes de vasos sanguíneos.

En el infiltrado inflamatorio se observó predominio de linfocitos, en forma moderada y difusa.

Los tofos estuvieron presentes en el estroma de 13 biopsias estudiadas.

Los cristales de uratos estaban relacionados de modo dependiente con los monocitos, células gigantes e hipertrofia de sinoviocitos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lombas García M. *Diagnóstico diferencial de las enfermedades reumáticas*. La Habana: Ed. Ciencia y Técnica; 1979.
2. Iglesias-Gamarra A, Quintana G, Restrepo Suárez J F. *Prehistoria, historia y arte de la Reumatología Gota y espond. anquilosan*. *Rev Col Reumatol*. 2006;13:120-41.
3. López-Cabreja G, Martínez-Larrarte J. *De la podagra a la gota*. *Rev Cubana Reumatol*. [Internet]. 2003 [citado 23 Ene 2015];1(1):[aprox. -22 p.]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/181>
4. Ruiz FP, López JR, Beites AMH. *Influencia de la historia natural de la enfermedad en el diagnóstico previo en pacientes con gota*. *Reumatol. Clínica*. 2009;5(6):248-51.
5. Collazo Álvarez H, Torrecilla Silverio D, López Báez B, Núñez Calatayud M. *Tofo intramuscular del vasto externo en el muslo izquierdo*. *Rev Cubana Ortop Traumatol*, 2012;26(2):182-9.
6. Pascual E, Siverab F. *Diagnóstico de artropatía microcristalina*. *Reumatol Clin*. 2008;4 Supl 3:S45-9.
7. Martínez Larrarte JP, Reyes Pineda Y, Prada Hernández DM. *Aspectos teórico-prácticos de la inflamación en las enfermedades reumáticas*. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 2007 Jun [citado 23 Ene 2015];23(2). Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252007000200014&lng=es
8. Martínez Larrarte JP, Reyes Pineda Y. *Síndrome de Sjögren*. *Rev cubana med* [Internet]. 2010 Jun [citado 23 Ene 2015];49(2). Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000200006&lng=es
9. Harrison WA. *Electronic structure and the properties of solids: the physics of the chemical bond*. New York: Ed. Courier Corporation; 2012.
10. Navarrete Franco G, Beirana Palencia, Bengoa Inzunza B, AM Champet, Siu CM. *Tofos gotosos*. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2009;18(3):92-5.
11. Metol Gómez M, Dones Carvajal JJ, Camacho Pastor MA. *Gota tofácea: ¿indisciplina o desconocimiento?* *MEDIFAM*. 2002;12(4):289-92.
12. Pérez Ruiz F. *Tratamiento de la gota: reflexiones desde el estudio GEMA*. *Reumatol Clin*. 2008;4 Supl 3:S41-4.
13. Anderson LW, Krathwohl DR, Bloom BS. *A taxonomy for learning, teaching, and assessing: A revision of Bloom's taxonomy of educational objectives*. Philadelphia: Ed. Allyn & Bacon; 2001.
14. Hamperl H. *Strahlige Narben und obliterierende Mastopathie*. *Virchows Archiv A*. 1975;369(1):55-68.
15. Soren A. *Histodiagnosis and clinical correlation of rheumatoid and others sinovitis*. Philadelphia: Ed. J. E. Lippincott Company; 1978.
16. Maríné Hernández T, León Hernández-Rico Y, Pitarch Grau C, Torres Salinas M. *Gota tofácea crónica: localiz poco habitual*. *Reumatol Clin*. 2009;5(4):183-4.
17. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. *2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic non pharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia*. *Arthritis care & research*. 2012;64(10):1431-46.
18. Schumacher HR, Kitridou RC. *Synovitis of recent onset. A clinicopathologic study during the first month of disease*. *Arthritis & Rheumatism*. 1972;15(5):465-85.
19. Rosenberg A. *Huesos, articulaciones y tumores de partes blandas*. En: Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J, editores. *Robbins y Cotran Patología estructural y funcional*. 8va edición. Barcelona: Ed. Elsevier; 2010: 1218-56.

La autora refiere no tener conflicto de intereses

Recibido: 8 de febrero de 2015

Aprobado: 14 de abril de 2015

Publicado: 30 de abril de 2015

Contacto para la correspondencia: Dra. María Magdalena Rubio Pampín E-mail: pampin@infomed.sld.cu

Hospital Docente Clínico Quirúrgico Dr. Miguel Enríquez. Ramón Pinto No 202. 10 de Octubre. La Habana, Cuba.