

Aportes del líquido sinovial a la comprensión y estudio de las artropatías microcristalinas

Dr. Alejandro Monteverde Berro

PALABRAS CLAVE:

Líquido sinovial - análisis.
Enfermedades de las articulaciones - diagnóstico.

Mediante el análisis de la información obtenida del estudio sistemático de 400 líquidos sinoviales en el Departamento de Biología del Instituto Nacional de Reumatología usando microscopio de luz polarizada y compensada se exponen las condiciones más adecuadas para aumentar la sensibilidad y la especificidad del estudio para poder: 1) diagnosticar la presencia de cristales o elementos sugestivos de la propensión a su deposición en el ambiente articular; 2) discernir su significado patológico como deposición cristalina, como agente flogógeno o como factor coadyuvante en el proceso degenerativo.

Se concluye en la justificación de un esfuerzo por mejorar las condiciones de los laboratorios clínicos corrientes para que de este modo puedan brindar la información relativa a la presencia de cristales en líquido sinovial, muy valiosa para el manejo clínico.

Dr. Alejandro Pedro Monteverde Berro

Jefe de Laboratorio Médico del Instituto Nacional de Reumatología del Uruguay
Profesor Adjunto del Departamento de laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina.

Correspondencia:

Dr. Alejandro Monteverde
García Lorca 1108 apto. 119
Montevideo - Uruguay

INTRODUCCION

Desde que se ha establecido el papel patológico de los cristales de urato monosódico (UMS) en el desencadenamiento de la crisis inflamatoria gotosa (1), la búsqueda y hallazgo de cristales en el líquido sinovial ha sido una fuente de información y de investigación para la comprensión de la patogenia de las artropatías en las que se encuentran cristales.

El estudio sistemático de 400 muestras de líquido sinovial en el Instituto Nacional de Reumatología, con microscopía óptica, con luz polarizada y compensada, permite exponer algunos hechos de importancia para la valoración e interpretación de los datos de observación.

METODOS PARA EL ESTUDIO CRISTALOGRAFICO DEL LIQUIDO SINOVIAL

I. El microscopio óptico con luz polarizada y compensada.

La luz puede imaginarse como un infinito número de ondas vibrando en diferentes planos (2). En la figura 1 se muestra un rayo de luz en el que para simplificar sólo se representan 2 ondas vibrando en planos perpendiculares. Visto de frente, este rayo queda representado en la figura 2a y la figura 2b representa un rayo visto de frente con múltiples ondas vibrando en respectivos múltiples planos.

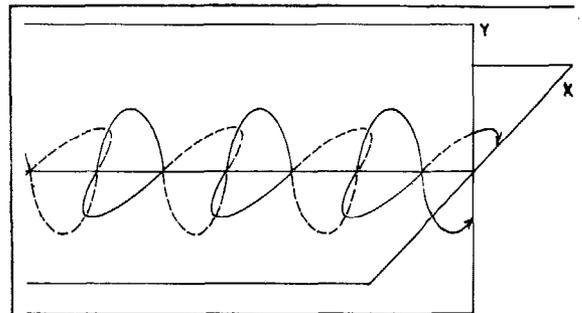


FIGURA 1

Rayo de luz avanzando hacia el punto J, en el cual, por simplificación sólo se representan dos ondas vibrando en planos perpendiculares.

Un lente polarizador interpuesto en el camino de un rayo sólo permite pasar ondas vibrando en un solo plano (2). Para esquematizar el efecto del lente polarizador se debe imaginar que éste actúa como una reja de barrotes paralelos, donde quedan trancadas todas las ondas que no vibran paralelamente a estos barrotes (figura 3) (2,3).

La interposición en el camino de este haz de rayos polarizados de un segundo lente polarizador (lente analizador), permitirá según su posición pasar, o no pasar el haz de luz (figura 4) (2,3).

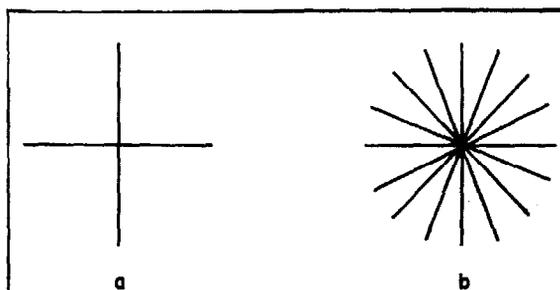


FIGURA 2

Rayo de luz observado de frente desde el punto J. a) El rayo de la figura 1. b) Un rayo con múltiples ondas vibrando en múltiples planos.

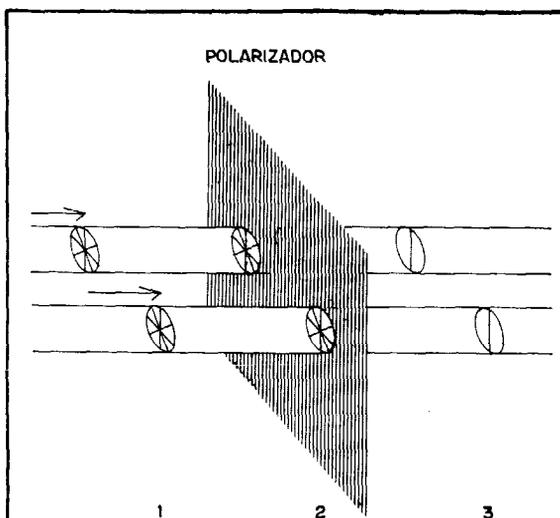


FIGURA 3

Haz de dos rayos de luz al que se le interpone un lente polarizador. Nótese que luego del pasaje por el polarizador los planos de vibración de las ondas representados en los cortes 1, 2 y 3 se han reducido a un solo plano de vibración.

La birrefringencia es la propiedad de determinados materiales, principalmente los cristales, de provocar una doble difracción de la luz polarizada (2), de tal modo que el plano de vibración de la misma queda modificado. Situado este material birrefringente entre el lente polarizador y el lente analizador, sólo se verán los rayos que han atravesado el material birrefringente. Este material brillará sobre un campo oscuro (3) (figura 5).

A la fuente de luz polarizada se puede agregar un lente compensador rojo de primer orden. Es éste un lente de cuarzo incoloro que retarda el componente rojo de la luz blanca un cuarto de longitud de onda, de tal modo que el fondo oscuro aparece rojo. (3,4).

Los materiales birrefringentes son anisotrópicos y según cual sea el eje óptico que siga la luz, ésta se verá

elongada o acortada en su longitud de onda. El efecto del pasaje de la luz compensada por el material birrefringente será un cambio de color, y así el material birrefringente se verá amarillo, rojo o azul de acuerdo a la incidencia de la luz respecto a los ejes ópticos del material birrefringente (3,4). Este elemento permite definir el signo positivo o negativo de la birrefringencia, esto es, si el plano de vibración ha sido desviado en sentido de las agujas de reloj o en sentido contrario (3,4).

En suma, el uso de un microscopio óptico con luz polarizada y compensada nos permite establecer múltiples parámetros de los cristales: La morfología, el carácter de ser birrefringente o no, la fuerza de la birrefringencia, el signo óptico de la birrefringencia y el ángulo de extinción o ángulo bajo el cual el cristal no expresa la birrefringencia (figura 6).

II. Otros métodos para la identificación de cristales en líquido sinovial.

Si bien del microscopio óptico con luz polarizada y compensada es muy útil en la identificación de cristales de UMS y de pirofosfato de calciodihidratado (PPCa), no detecta ultramicrocristales menores de 2 micras, y no detecta los cristales de fosfatos básicos de calcio (hidroxiapatita HP, fosfato octocálcico), cristales éstos que son frecuentes en el líquido sinovial de diversas artropatías (5).

Lamentablemente los métodos expuestos en este párrafo no están al alcance del laboratorio clínico, estando restringido su uso a centros especializados y de investigación.

Estos métodos son:

a) Unión con difosfonato marcado con carbono 14. Es un método relativamente específico, semicuantitativo y con una sensibilidad a nivel de 2 microgramos por ml para la HP (4-6).

b) Rojo de alizarina. Es un método de coloración especial adaptado a la microscopía óptica. Es inespecífico y se desconoce su sensibilidad. Por cierto que ésta es mayor que su no utilización. Este método puede adaptarse al laboratorio clínico corriente (5,7).

c) Microscopía electrónica de barrido. Identifica agregados microesferoidales con hidroxiapatita, ultramicrocristales de pirofosfato cálcico o urato monosódico y evita artefactos. Puede combinarse con otros métodos de análisis de dispersión de energía de rayos X para precisar la proporción molar calcio-fósforo (5,8,9).

d) Microscopía electrónica por transmisión. Muy sensible, puede identificar la morfología de microcristales individuales sean éstos intra o extra celulares (5,7,9-12).

e) Difracción de rayos X. Es un método excelente para cristales de mayor tamaño como los de UMS, PPCa, y oxalato de calcio y bastante insensibles para los cristales

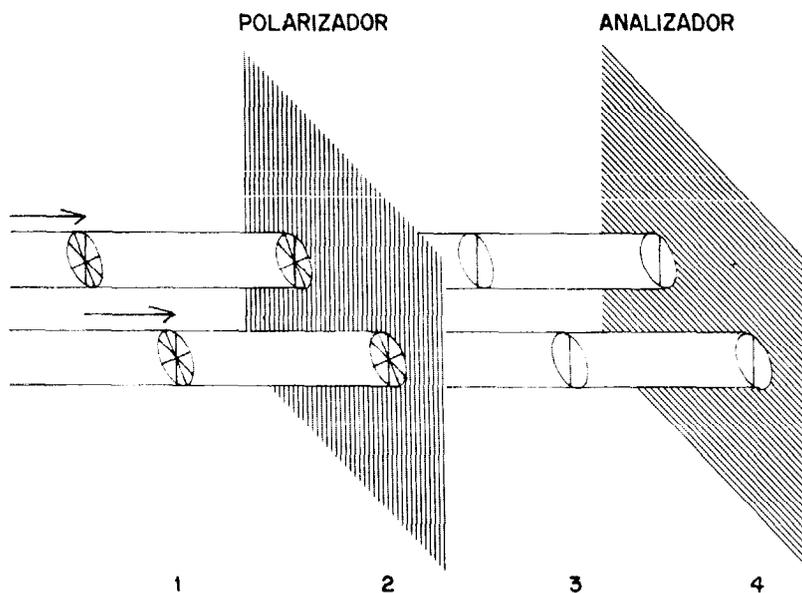


FIGURA 4

Al haz de luz polarizada por el polarizador se interpone un segundo lente polarizante llamado analizador. Las ondas de luz no pueden pasar. Si el lente analizador estuviese orientado en posición perpendicular a la del esquema, la luz pasaría.

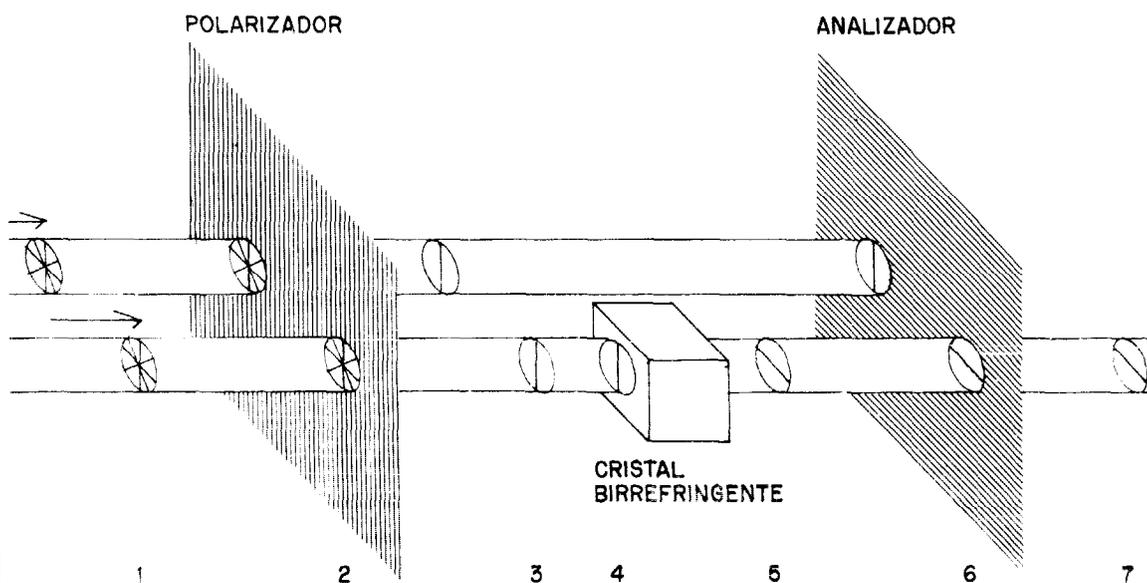


FIGURA 5

El cristal birrefringente cambia el plano de vibración de la luz polarizada permitiendo el pasaje del rayo que lo atravesó por el analizador.

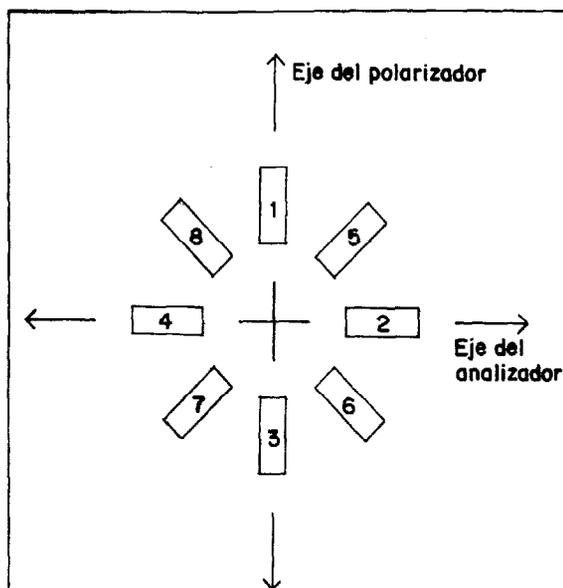


FIGURA 6

Los cristales con extinción axial no expresan birrefringencia cuando están orientados según el eje del polarizador o del analizador, (posiciones 1, 2, 3 y 4), siendo fuertemente birrefringentes en las posiciones intermedias (posiciones 5, 6, 7 y 8). Cuando la extinción es inclinada las posiciones de extinción están corridas determinado ángulo respecto a los ejes del polarizador y analizador.

les de fosfatos básicos de calcio (HP y fosfato octocálcico) (5,7,13-16).

f) Espectrofotometría con infrarrojos. Sensible a fosfatos, es excelente para identificar los diversos tipos de cristales de fosfatos básicos de calcio (5,15).

LOS CRISTALES EN EL LIQUIDO SINOVIAL

Para lograr una información adecuada en el estudio cristalográfico del líquido sinovial es necesario:

- La observación detenida de la preparación húmeda entre lámina y laminilla del líquido sinovial.
- El uso de luz polarizada que aumente sensiblemente la sensibilidad en la búsqueda de cristales.
- El uso de luz compensada que permite agregar a los datos de morfología, tamaño, situación intra y/o extra celular, carácter birrefringente, fuerza de birrefringencia y a las características de la extinción, el signo positivo o negativo de la birrefringencia agregando una mayor especificidad al examen al permitir diferenciar los cristales de UMS de los de PPCa (4).
- Selección cuidadosa del material a examinar tratando siempre de obtener los pequeños elementos fibrocelulares o fibrinosos presentes en la mayoría

de las muestras de líquido sinovial como partículas submicroscópicas o macroscópicas en suspensión, visibles si se mira la muestra a contra luz y es aún más eficaz su búsqueda si se hace fluir el líquido a lo largo de una pipeta fina mirando siempre a contra luz.

Con esta metodología se logra el diagnóstico más o menos específico de los siguientes cristales:

a) Cristales de urato monosódico

Son cristales con forma de bastones o agujas, generalmente de 5 a 20 micras de largo, fuertemente birrefringentes, con birrefringencia negativa, con extinción axial o paralela (3,4,17,18).

Estos cristales son fagocitados por los polimorfonucleares y por las células macrófago-histiocitarias (17,18). Pueden hallarse libres en el líquido o atrapadas en placas de fibrina. En raras ocasiones se observan acúmulos, verdaderos pequeños tofos, sobre placas sinoviales desprendidas de la membrana sinovial al seno del líquido (17,18).

Los cristales de UMS intraleucocitarios sobrepasan a veces los contornos de la célula como si el leucocito estuviese atravesado por el cristal. Este es un carácter diferencial, ya que los cristales de pirofosfato cálcico son siempre intracelulares.

Los cristales de UMS son disueltos en el proceso de coloración de las láminas, salvo si éstas han sido previamente fijadas con etanol absoluto.

La microscopía óptica capta los cristales con tamaño mayor a las 2 micras; cristales de menor tamaño pueden ser los responsables de la persistencia del proceso inflamatorio luego de la crisis cuando el laboratorio no detecta cristales por la metodología corriente (19).

b) Cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

En el líquido sinovial se observan con formas trapezoidales, romboidales o prismáticas, a veces lo suficientemente largos como para aparecer como cristales aciculados en todo semejantes a los de UMS. Su tamaño es variable (3,4,17,18).

Son cristales débilmente birrefringentes, aunque en circunstancias, por el espesor del cristal, la birrefringencia puede ser notable. El signo de la birrefringencia es positiva contrariamente al signo de birrefringencia del cristal de UMS, de tal modo que cuando los cristales están orientados en el eje del compensador se verán azules, mientras que los cristales de UMS orientados según este eje se ven amarillos. Mientras la extinción del UMS es axial la del PPCa es inclinada unos 20 a 30°.

Pueden ser intra o extracelulares. Los cristales extracelulares se ven aislados o en acúmulos como masas cristalinas birrefringentes (9). A veces aparecen como cristales desparramados, tal vez por el efecto de la manipu-

lación. A veces el acúmulo cristalino permite adivinar su origen celular como resultado de la endomielinización de la célula en necrobiosis y su posterior momificación por impregnación con sales cálcicas. Otras veces el cristal extracelular está dentro o entre otras estructuras de carácter lipídico. Igualmente es frecuente hallar cristales de PPCa en macrófagos con cristales de hemosiderina o dentro de las células espumosas, a las que se hace referencia más adelante (20).

Estos cristales generalmente no son disueltos por el May Grunwald-Giemsa (MGG) y aparecen con su birrefringencia característica en los frotis coloreados, aunque a veces sólo se adivinan como cristales fantasmas, guardándose la forma cristalina geométrica incolora sobre el fondo coloreado pero sin lograr la birrefringencia característica.

c) Cristales de hidroxapatita

Son ultra microcristales que aparecen ligados en acúmulos o microesférulas (21). Su tamaño oscila entre 0.1 a 1 micra y pueden constituir tan sólo del 5 al 10% del total de la microesférula (3). Su formación está ligada al colágeno. Formado a nivel del cartilago y de la membrana sinovial es removido por las células cargadas de microesférulas que muchas veces vistas bajo luz polarizada esbozan la característica cruz de extinción o cruz de Malta, dando a la célula un aspecto de birrefringencia difusa débil. Estos macrófagos cargados de microesférulas se corresponden a las células espumosas que se pueden encontrar en otras partes de la economía. Coloreadas con MGG, estas inclusiones esféricas, a diferencia de las inclusiones de los lipóforos que no toman coloración, se colorean como gránulos púrpuras (22-24).

Las células espumosas son macrófagos cargados de pigmento ceroido o lipofucsina, resultante de la combinación de lípidos peroxidados con proteínas celulares (25,26).

La presencia de células espumosas o de su material intracelular libre o dentro de leucocitos polinucleares, o bien, las inclusiones púrpuras en células macrófago histiocitarias o en sinoviocitos, en frotis coloreados con MGG sugieren la presencia de hidroxapatita en el líquido sinovial o el ambiente proclive para su formación (23,24).

d) Cristales de corticosteroides

Introducidos en las infiltraciones intrasinoviales, son cristales de forma y tamaño variables, con birrefringencia positiva o negativa, encontrándose intra o extracelulares; pueden persistir en la articulación y ser hallados en el líquido sinovial, aún un mes después de la infiltración (27,28).

e) Cristales de colesterol

Tienen ya sea la forma característica de cuadriláteros planos superpuestos, con ángulos partidos, o bien, aparecen en forma prismática o como largas agujas con

birrefringencia negativa como los cristales de UMS, pero nunca serán intracelulares (5,27).

f) Cristales de oxalato de calcio

Pueden encontrarse con su forma característica de sobrecitos en líquidos sinoviales de pacientes dializados crónicos (29).

ELEMENTOS DEL LIQUIDO SINOVIAL QUE SUGIEREN UN AMBIENTE ARTICULAR PROCLIVE A LA DEPOSICION CALCICA

Además el estudio del líquido sinovial provee elementos para suponer un ambiente articular proclive a la deposición cálcica. Entre ellos se destacan:

a) Elementos figurados lipídicos

Son verdaderas estructuras lipídicas, como gotas lipídicas, filamentos mielínicos, estructuras vellosas, acúmulos de gotas lipídicas atrapadas en una red fibrocelular. Estos elementos se encuentran con mucha frecuencia en el estudio microscópico de líquidos no inflamatorios, si se examinan las partículas submicroscópicas o macroscópicas presentes en suspensión en casi todo líquido sinovial.

Estas estructuras participan en la deposición cálcica (30,31) por 3 mecanismos probables:

1. Primer mecanismo. Estas estructuras se generan en la destrucción o sufrimiento celular (32). Son verdaderas estructuras extracelulares generadas en la célula, que poseen membrana funcionante y características estructurales y propiedades bioquímicas de células intactas. Atrapan calcio por la afinidad de determinados fosfolípidos presentes en su superficie como la fosfatidilserina, y algunos autores sugieren y comprueban un mecanismo de transporte activo de membrana para el calcio. En estas estructuras se comprueba además una actividad enzimática apreciable de la ATPasa, la fosfatasa alcalina y la pirofosfatasa quienes determinan aumento efectivo de concentración de fosfato, obteniéndose así las condiciones para la precipitación cálcica (33).
2. Segundo mecanismo. La presencia de estas estructuras lipídicas son índice de la necrobiosis celular e indirectamente de la producción aumentada de radicales libres. Cuando la producción de estos radicales libres supera los seguros mecanismos enzimáticos y no enzimáticos con que cuenta el organismo para impedir sus efectos deletéreos, resultan entonces afectados los líquidos de membrana que por vía de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa y por mecanismos no enzimáticos (34,35), originan principios activos con efectos inflamatorios y vasoactivos que determinan la hipervascularización y congestión de la membrana sinovial con frecuentes extravasaciones y trombosis, incre-

mentando el nivel local de hierro que es un reconocido factor coadyuvante en la deposición cálcica (36,37).

3. Tercer mecanismo. La presencia de lípidos induce un mayor consumo local de vitamina E que cumple el rol de proteger contra la oxidación a la fase liposoluble del organismo (25). La deficiencia local de vitamina E facilita la hemorragia y la hemólisis determinando un aumento del hierro local que como ya se expresó anteriormente es factor facilitador de la deposición cálcica. También la deficiencia de vitamina E determina la posibilidad de peroxidación lipídica con la consecuente formación del pigmento ceroides o lipofucsina, elemento vinculado a la deposición de cristales de hidroxiapatita.

b) Presencia de glóbulos rojos

La presencia de sangre en el líquido sinovial o la congestión de la membrana sinovial son factores locales favorecedores de la precipitación cálcica por aumento de la concentración local de hierro (36-38).

La objetivación de la xantocromía a la presencia de cristales de hemosiderina son índices seguros de hemorragia intraarticular evolucionada.

El recuento de glóbulos rojos en líquido sinovial por encima de los 1000 elementos por mm^3 , aún si éstos son procedentes del traumatismo de la punción, sugiere la congestión vascular de la membrana sinovial, o su hipervascularización, o la facilidad de sangrado, o una microhemorragia, circunstancias todas que tienen igual significado patogénico en lo referente a la deposición cálcica.

c) Los fragmentos de cartílago

Se observan frecuentemente en líquido sinovial de pacientes con artropatías de tipo degenerativo fragmentos de cartílago que aparecen como gruesas hilachas birrefringentes libres o atrapadas en la trama de fibrina, a veces contorneadas por células macrofágicas, pero más frecuentemente sin reacción celular.

Este cartílago alterado se inerva en la membrana sinovial quedando en el tejido subsinovial donde frecuentemente se calcifica. En no pocas circunstancias se fragmenta en cristales o acúmulos cristalinos de PPCa que pueden volver al seno del líquido sinovial.

EL SIGNIFICADO DE LA PRESENCIA DE CRISTALES EN EL LIQUIDO SINOVIAL

La presencia de cristales en el estudio del líquido sinovial puede verse en tres circunstancias, que muchas veces coinciden, pero no necesariamente, y que es necesario precisar para un correcto enfoque patogénico del proceso que afecta la articulación.

a) La deposición cristalina en estructuras articulares o periarticulares

Los cristales presentes en el líquido sinovial proceden, al menos en su inicio, ya sea de la membrana sinovial como es el caso de los cristales de UMS que son vistos por los artroscopistas como verdaderos tofos haciendo prominencia en la cavidad articular, ya sea del cartílago articular como es el caso de los cristales de PPCa que aparecen objetivamente en las placas radiográficas, o ya sea, de ambas estructuras en el caso de los cristales de hidroxiapatita que aparecen vinculados a los tres tipos de colágeno que señala la procedencia desde ambas estructuras.

El efecto patogénico de este material cristalino depositado es dudoso (39,40). En el material procedente de un tofo sorprende encontrar una infinidad de cristales de urato monosódico (16), todos ellos extracelulares; y más aún, se observan algunos glóbulos rojos y una ausencia total de leucocitos. No hay un efecto inflamatorio agudo si se lo valora por la celularidad presente. Similarmente se encuentran radiológicamente depósitos cálcicos periarticulares, o en el seno del cartílago articular, o en las paredes de las arterias, o en ganglios que han sufrido procesos inflamatorios, o en otros órganos sin que esto signifique sintomatología clínica.

Este depósito extracelular de material cristalino es seguramente un efecto más que una causa del proceso mórbido (30,41). Sin embargo, tiene un efecto mecánico de compresión del tejido adyacente, de sustitución y modificación del mismo (39) con consecuencias patógenas importantes (42) cuando estos depósitos ocurren en un órgano móvil y sujeto al continuo traumatismo como es el caso de una articulación (43). La estructura se debilita, pierde su resistencia natural característica. Por ejemplo, la calcificación en un tendón lo hace más susceptible a su rotura (44); la calcificación a nivel condral lleva al cartílago articular a sufrir con mayores riesgos el impacto continuo del movimiento; el depósito de uratos o PPCa lleva a la destrucción de las estructuras articulares cuando estos depósitos son significativamente grandes.

También estos depósitos cristalinos significan un riesgo, ya que por diversas circunstancias pueden ser volcados hacia la cavidad articular determinando el inicio de otros procesos patógenos que son descritos más adelante (5).

El estudio del líquido sinovial es un elemento valioso para sugerir el depósito cristalino en las estructuras articulares. Tienen este significado el hallazgo de cristales extracelulares en el seno del líquido sinovial o en las partículas fibrocelulares o fibrinosas, o bien, cuando se encuentran los elementos expuestos de un ambiente articular proclive a la deposición cálcica, sobre todo, cuando varios de estos elementos se dan en forma simultánea. Todos estos elementos advierten sobre la posibilidad de la deposición cristalina o sobre la predisposición del ambiente articular a la misma.

b) Los cristales como agentes flogógenos

El carácter flogógeno de los cristales determinó el interés inicial por los mismos en la patología articular. Los cristales podrían activar por sí mismos diversas vías enzimáticas que llevan a la liberación de principios activos inflamatorios. Sin embargo, la experimentación y la investigación demuestran como mecanismo más probable la producción y liberación de un factor quimiotáctico por los polimorfonucleares fagocitantes de los cristales que desencadenarían el proceso inflamatorio agudo. Este factor llamado factor quimiotáctico derivado de los leucocitos ha sido caracterizado y participa en las crisis gotosas y en las de laseudogota (45).

Sólo en los casos en que los cristales son intracelulares, o más aún, cuando son identificados dentro de polimorfonucleares, se infiere la participación de los cristales en el determinismo del estado inflamatorio (28,46).

En el examen del estudio de 400 líquidos sinoviales realizados por microscopía óptica con luz polarizada y compensada en el Instituto Nacional de Reumatología, se identifican 16 líquidos sinoviales que presentaban cristales de UMS intraleucocitarios y 46 que los presentaban de PPCa también intraleucocitarios. Se descartaron todos aquellos líquidos que aunque presentaban cristales, éstos no eran encontrados dentro de los polimorfonucleares, ya que como se expresa en el presente trabajo tienen una significación bien diferente.

Si bien los líquidos sinoviales en las crisis gotosas y en las crisis deseudogota son en general líquidos altamente inflamatorios, presentan ciertas diferencias, que aunque no tienen utilidad práctica aportan algunos elementos de valor para la búsqueda de vías fisiopatológicas distintas para ambas entidades (18).

El recuento leucocitario es mayor en la gota, con una media de 16.300 leucocitos por mm^3 , mientras en laseudogota la media fue de 8.400 elementos por mm^3 . Si bien esta diferencia no resulta significativa adquiere mayor significado porque en la gota el predominio de los polimorfonucleares se observó en todos los casos menos uno (94%) mientras que en laseudogota predominaron en el 64% de los líquidos, y en este caso la diferencia resultó estadísticamente significativa ($p < 0.02$).

La presencia de macrófagos en cantidades significativas es más frecuente en laseudogota (69% de los líquidos con cristales de PPCa intraleucocitarios presentan reacción macrofágica evidente) que en la gota (39%) ($p < 0.05$). Este hecho que puede ser explicado por la mayor nocividad del derrame de laseudogota, advierte también que en el caso de persistencia del estímulo inflamatorio, el proceso irá hacia la cronificación.

El nivel proteico es más alto en la gota (nivel proteico medio en los líquidos sinoviales de crisis gotosas fue 4.36 g por dl contra un promedio en los líquidos de laseudogota de 3.79 g por dl). El 90% de los líquidos sinoviales con cristales de UMS intraleucocitarios presentan un nivel de proteínas por encima de 3.80 g por

dl; mientras que el 45% de los líquidos deseudogota presentan niveles inferiores a ese valor ($p < 0.05$). En la gota hay una producción local de inmunoglobulinas, que pueden explicar en parte el aumento local proteico, que adheridas a los cristales de UMS facilitan su fagocitosis por los polimorfonucleares. Este proceso no ha sido descrito para los cristales de PPCa.

La presencia de sangre y la hemorragia evolucionada es más frecuente en laseudogota.

Estas y otras diferencias justifican una mayor investigación para, sin dejar de reconocer las similitudes en el proceso desencadenado por la fagocitosis de ambos tipos de cristales, identificar los efectos distintos con el fin de racionalizar tratamientos diferentes.

c) Participación de los cristales en el proceso degenerativo

Los procesos alterativos a nivel articular se dan en las dos circunstancias recién descritas. La deposición cristalina mecánicamente altera y/o sustituye las estructuras adyacentes, y también el proceso inflamatorio desencadenado por el cristal intraleucocitario determina los efectos deletéreos de las enzimas lisosomales de acuerdo a la persistencia del proceso.

Pero, sin duda, la principal participación de los cristales en el proceso degenerativo crónico se explica por otro mecanismo consistente en la producción y liberación de proteasas y colagenasas neutras por los sinoviocitos provocada por los cristales, de distintos tipos, cuando son depurados del líquido sinovial por la fagocitosis de los sinoviocitos (36, 44).

Los cristales volcados al líquido sinovial desde el cartilago (PPCa), desde la membrana sinovial (UMS), o desde ambas estructuras (HP), o liberados de las células que los han fagocitado en las estructuras periarticulares y migrado al líquido sinovial, son depurados por la función macrofágica de la membrana sinovial (5). El sinoviocito que ha fagocitado un cristal libera transitoriamente PG E_2 y en forma más sostenida proteasas y colagenasas neutras que actúan en el ambiente articular determinando efectos deletéreos sobre el cartilago y estructuras periarticulares (22, 44, 46).

En esta serie de líquidos examinados se ha encontrado el pigmento ceroides en los sinoviocitos, y se han hallado cristales de PPCa dentro de los sinoviocitos. En estos casos era claro cuál era el mecanismo patógeno en juego.

Igualmente, puede presumirse la fagocitosis cristalina por los sinoviocitos, cuando los cristales son encontrados dentro de células macrofago histiocitarias. Esta circunstancia es más frecuente en laseudogota que en la gota.

En cuanto a los cristales de hidroxapatita, las posibilidades de que este proceso ocurra son mayores, ya que ellos determinan una quimiotaxis muy pasajera para los polimorfonucleares, convirtiéndose rápidamente el de-

rrame, en uno de tipo no inflamatorio, con reacción macrofágica evidente y escasa celularidad (21), aumentando las posibilidades de fagocitosis y depuración de cristales por los sinoviocitos.

CONCLUSIONES

La participación patogénica de los cristales de UMS, PPCa y HP es evidente y justifica el esfuerzo para mejorar las condiciones en el laboratorio clínico corriente para su identificación en el estudio del líquido sinovial

Los datos esenciales para la interpretación de la información como morfología, tamaño, características ópticas, localización extracelular o intraleucocitaria y fenómenos biológicos acompañantes, deben ser sistemáticamente proporcionados al clínico o interpretados por el médico laboratorista, porque a la luz del conocimiento fisiopatológico, se determinará un avance en la racionalización futura de la conducta terapéutica.

Résumé

On analyse les résultats obtenus après l'étude systématique de 400 liquides synoviaux au Département de Biologie de l'Institut National de Rhumatologie; on s'est servi d'un microscope à lumière polarisée et compensée. On expose les conditions idéales pur pouvoir: 1)

diagnostiquer la présence de cristaux ou d'autres éléments qui suggèrent la prédisposition à se déposer dans le milieu articulaire; 2) analyser leur pathogénie comme dépôt cristallin, comme agent phlogogène ou comme facteur qui contribue au procès dégénératif. On conclut qu'il faut faire un effort pour améliorer les conditions des laboratoires cliniques courants, pour qu'ils puissent offrir une bonne information sur la présence de cristaux au liquide synovial.

Summary

By means of the analysis of the information derived from the systematic study of 400 synovial fluids at the Biology Department of the National Institute of Rheumatology, using the compensated polarized light microscope, a description is given of the most adequate conditions designed to increase the sensitivity and specificity of the study in order to enable: 1) diagnosis of the presence of crystals or components suggestive of propensity to their deposition within the articular space; 2) definition of their pathogenic significance as crystalline deposition, as a phlogogenic agent or as a contributin factor in the degenerative process. Stress is laid on the justification of an effort aimed to improve available clinical laboratory conditions enabling the provision of information relating the presence of crystals in the synovial fluid, a highly valuable element in clinical management.

Bibliografía

- 1) MC CARTY, D.J.; HOLLANDER, J.L.: Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann Intern Med.* 1961; 54: 452.
- 2) ROSSI, B.: Polarización y óptica en cristales. In: *Fundamentos de óptica.* Barcelona, Reverté, 1966. 255-296.
- 3) PLATT, R.N.: Examination of synovial fluid. *Clin Rheum* 1983; 9: 51-97.
- 4) MC CARTY, D.J.: Synovial Fluid. In: *Mc Carty D.J. (ed). Arthritis and Allied Condutions.* 9th ed. Philadelphia, Lea and Febiger. 1979. 51-69.
- 5) MC CARTY, D.J.: Arthritis induced by calcium crystals. *Clin Med*, 1986; 70: 463-481.
- 6) HALVERSON, P.B.; MC CARTY, D.J.: Identification of hydroxyapatite crystals in Synovial Fluid. *Arthr Rheum* 1979; 2: 389-395.
- 7) PAUL, H; REGINATO, A.J.; SCHUMACHER, H.R.: Alizarín Red. S Staining as a screening tyst to detect calcium compounds in synovial fluid. *Arthr Rheum* 1983; 26: 191-200.
- 8) SOLNICA, J.; MITROVIC, D.; KAHN, M.F.: L'intérêt de la mise en évidence des formations cristallines dans le liquide synoviale: la différentiation morfologique et ultrastructurales des cristaux. *Sém. Hop. Paris*, 1967; 42: 2573-2580.
- 9) SCHUMACHER, H.R.: Ultrastructural findings in chondrocalcinosis and pseudogout. *Arthr Rehum.* 1976; 19: 413-425.

- 10) PAEGLE, R.D.: Ultrastructure of mineral deposits in calcinosis cutis. *Arch. Path* 1966; 82: 474-482.
- 11) MOSKOWITZ, R.N.V.; SCHWARTZ, A.G.; FRIEDMAN, B.: Crystal induced inflammation associated with chronic renal failure treated with periodic hemodialysis. *Am. J. Med.* 1969; 47: 450-460.
- 12) HONIG, S.; GOREVIC, P.; HOFFSTEIN, S.; WEISSMAN, G.: Crystal deposition disease, diagnosis by electron microscopy. *Am. J. Med.* 1977; 63: 161-164.
- 13) ETIENNE, J.C.; DELAUNAY, J.; GOUGEON, J.: Etude par diffraction de rayons X du materiel issu de deux calcifications tendineuses de l'épaule. *Rev. Rhum.* 1977; 44: 657-660.
- 14) HODGE, H.C.; LEFEBVRE, M.L.; BALE, W.F.: Chemical and X-ray Diffraction Studies of Calcium phosphatases. *Ind Eng Chem* 1938; 10: 156-161.
- 15) KOHN, N.N.; HUGHES, R.E.; MC CARTY, D.J.; FAIRES, J.S.: The significance of Calcium phosphatase Crystals in the Synovial fluid of arthritic patients: The "Pseudogout Syndrome" II. Identifications of crystals. *Ann.Int. Med.* 1962; 56: 738-745.
- 16) HOWELL, R.R.; EANES, E.D.; SEEGMILLER, J.E.: X-ray diffraction studies of the tophacious deposits in gout. *Arthr Rheum* 1963; 6: 97-103.
- 17) MC CARTY, D.J.: Pathogenesis and treatment of crystals induced inflammation. In: *Mc Carty, D.J. (ed): Arthritis and Allied conditions.* 9th ed. Philadelphia, Lea and Febiger 1979, 1245-61.
- 18) DIEPPE, P.A.; CROCKER, P.A.; CORKE, C.F.; DOYLE, D.V.; HUSKISSON, E.C.; WI-

- LLOUGHBY, D.A.: Synovial fluid crystal. Q J Med. 1979; 192: 533-553.
- 19) SCHUMACHER, H.R.; JIMENEZ, S.A.; GIBSON, T.; PASCUAL, E.; TRAYCOFF, R.; DORWART, B.B.; REGINATO, A.J.: Acute gouty arthritis without urate cryssts identified on initial examination of Synovial Fluid. Arthr Rheum 1975; 18: 603-612.
- 20) DIEPPE, P.A.; DOYLE, D.V.; HUSKISSON, E.C.; WILLOUGHBY, D.A.; CROCKER, P.R.: Mixed crystal deposition disease and osteoarthritis. Br. J. Med. 1978; 1: 150.
- 21) DIEPPE, P.A.; CROCKER, D.V.; HUSKISSON, E.C.; WILLOUGHBY, D.A.: Apatite deposition disease. A new arthropathy. Lancet 1976; 1: 266-269.
- 22) SCHUMACHER, H.R.; MILLER, J.L.; LUDIVICO, CH.; JESSAR, R.A.: Erosive arthritis associated with apatite crystal deposition. Arthr Rheum. 1981; 24: 31-37.
- 23) SHUMACHER, H.R.; SOMLY, A.P.; TSE, R.L.; MAURER K.: Arthritis associated with Apatite crystals. Ann Int Med. 1977; 87: 441-416.
- 24) ALEGRE, C.; ESCOLA, A.; SANTAMARIA, A.; BARCELO, P.: Consideraciones sobre los cristales de hidroxapatita en liquido sinovial. Rev. Esp. Reum. 1979; 22: 118-124.
- 25) FAMACY, J.P.: Free Radicals and activated oxigen. Eur. J. Rheum. 1982; 5: 350-359.
- 26) JOVINE, E.; MOLERACH, M.E.: Naturaleza de las células espumosas. In: Lípidos y lipoproteínas en la clínica. Bioquímica, fisiología, fisiopatología. Buenos Aires, Panamericana, 1980. 115-116.
- 27) KAHN, CH.B.; HOLLANDER, J.L.; SCHUMACHER, H.R.: Corticosteroid crystals in synovial fluid. JAMA, 1970; 211: 807-809.
- 28) MC CARTY, D.J.; HOGAN, J.M.: Inflammatory reaction after intra syovial injection of microcrystalline adreno corticosteroid esters. Arthr Rheum. 1964; 7: 359-367.
- 29) EADE, A.W.; SWAMMELL, A.J.; WILLIAMSON, N.: Pyrophosphatase arthropaty in hypophosphatasa. Ann Rheum Dis, 1981; 40: 164-170.
- 30) PERLEMUTER, L.: Calcifications tissulaires et maladies calcifiantes. Presse Med., 1974; 3: 87-90.
- 31) RONDIER, J.; CAYLA, J.; GUIRCARDON, C.; LE CHARPENTIER, Y.: Arthropatie Tabétique et chondrocalcinosis articulaire. Rev Rhum. 1977; 44: 671-674.
- 32) BESIS, M.: La muerte de la célula. Triángulo. 1970; 9: 191-199.
- 33) MALEMUD, CH. J.; MOSKOWITZ, R.W.: Physiology of articular cartilage. Clin Rheum, 1981; 7: 29-55.
- 34) WILLOUGHBY, D.A.; SEEGWICK, A.: Mediators of inflammation. Eur. J. Rheum. 1982; 5: 360-365.
- 35) WEISSMANN, G.: The biochemstry of inflammation rheumatoid arthritis and anti-inflammatory drugs. Eur. J. Rheum. 1982; 5: 366-381.
- 36) MC CARTY, D.J.; PALMER, D.W.; GARANCIS, J.C.: Clearance of calcium pyrophosphate di hydrate crystals in vivo. III. Effects of synovial hemosiderosis. Arthr Rehum. 1981; 24: 706-710.
- 37) DOHERTY, M.; DIEPPE, P.A.: Acute pseudogout: crystal shedding or acute crystallization? Arth Rheum. 1981; 24: 954-957.
- 38) CABANEL, G.; PHELIP, X.; GRAS, J.: Interet de l'étude du liquide synovial dans les hemarthroses. Presse Med. 1971; 79: 1567.
- 39) KATZ, W.A.: Déposition of urate crystals in gout. Altered connective tissue metabolism. Arthr Rheum. 1975; 18: 751-756.
- 40) MENKES, C.J.; SIMON, F.; DELRIEU, F.; FOREST, M.; DELBARRE, F.: Destructive arthropaty in chondrocalcinosis articularis. Arthr Rheum. 1976; 19: 329-348.
- 41) JACOBELLI, D.; MC CARTY, D.J.; SILEOX, D.C.; MALL, J.C.: Calcium pirophosphatase dihydrate crystal deposition in neuropathis joints. Ann Int Med. 1973; 79: 340-347.
- 42) ELLMAN, M.H.; BROWN, N.L.; LEVIN, B.: Marrowing of knee joint space in patient with pseudogout. Ann Rheum Dis. 1981; 40: 34-36.
- 43) BIRD, H.A.; TRIBE, C.R.; BACON, P.A.: Joint hyper mobility leading to osteoathrosis and chondrocalcinosis. Ann Rheum Dis, 1978; 37: 203-211.
- 44) MC CARTY, D.J.; HALVERSON, P.B.; CARRERA, G.F.; BREWER, B.N.; KOZIN, F.: Milwaukee Shoulder—Association of microspheroids containing hydroxiapatite crystals, active collagenase, and neutral protease with rotator cuff defects. I. Clinicals aspects. Arth Rheum. 1981; 24: 464-473.
- 45) SPIELBERG, I.; METHA, J.: Bindings Characteristics of radioiodinated crystal induced chemotatic factor to human neutrophies. J. Laborat. 1984. 104: 939-946.
- 46) HALVERSON, P.B.; CHEUNG, H.S.; MC CARTY, D.J.; GARANCIS, J.; MANDEL, N.: Milwaukee Shoulder—Association of microspheroids containing hydroxyapatite crystals, active collagenase, and neutral protease with rotator cuff defects II. Synovial Fluid Studies. Arthr Rheum. 1981; 24: 474-483.
-