

Hospital General de México S. S. A.

UNIDAD 404-B (PABELLON 29)

SERVICIO DE REUMATOLOGIA



DR. GABOR KATONA S.

JEFE DEL SERVICIO



DR. SALVADOR RODRIGUEZ M.

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Mi agradecimiento al Sr. Dr. Gabor Katona S.
Jefe del Servicio y Profesor titular del curso, a
quien debo mi formación como Reumatólogo.

MI AGRADECIMIENTO EN ESPECIAL AL:

DR. GABOR KATONA SALGO

JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGIA
HOSPITAL GENERAL S.S.A., POR HA--
BERME TRANSMITIDO TODOS LOS CONO-
CIMIENTOS ADQUIRIDOS EN EL TRANS-
CURSO DE MI ESTADIA EN ESTA INSTI-
TUCION Y CUYO EJEMPLO ME SERVIRA-
DE GUIA EN EL EJERCICIO DE LA ES-
PECIALIDAD.

CON CARINO

IRAMA

A MI ESPOSA:

MARTHA OLIVIA

Y MIS HIJOS:

ROBERTO CARLOS

Y PEQUENIN.

LA UNIÓN DERMEOEPIDERMICA EN ARTRITIS REUMATOIDE

(Estudio por inmunofluorescencia e histopatología)

Introducción

Aspectos históricos: El estudio científico de las enfermedades del tejido conjuntivo data de fechas relativamente recientes. En 1913, Schade se refirió a las funciones del tejido conjuntivo como órgano verdadero e n su trabajo "los mecanismos coloidomecánicos y de difusión así como de almacenamiento de agua y sustancias nutritivas del mesénquima". En el decenio de 1930, el grupo de Klinge y Rösle introducen el concepto de "grupo de formas reumáticas" al proponer que algunas enfermedades causadas por hipersensibilidad mostraban cambios en diferentes áreas del tejido conjuntivo, por lo que deberían considerarse en una categoría especial.

En 1942, Klemperer y colaboradoras (2) resaltaron la distribución general de las lesiones y el ataque predominante de estructuras extracelulares y publicaron su artículo clásico sobre "Enfermedades Difusas de la Colágena" que contiene los tres siguientes conceptos fundamentales: a) el tejido conjuntivo es un sistema, b) las enfermedades que afectan este sistema son difusas y predominantemente extracelulares, y c) este concepto no implica unidad etiológica, patogénica o clínica. Un punto importante es que Klemperer usó el término colágena como sinónimo de tejido conjuntivo. A primera vista parece ser un problema semántico, pero en la actualidad dicha postura no es aceptada, ya que la colágena es una proteína fibrilar (3), específica y extracelular con funciones primariamente estructurales, de allí que el término enfermedades de la colágena se haya considerado anacrónico y discontinuado. Actualmente nos referimos a este grupo de entidades como enfermedades del tejido conjuntivo.

MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS EN LAS ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Al igual que el resto de los tejidos del organismo, el tejido conjuntivo tiene formas limitadas de expresión morfológica como respuesta a la agresión. Estas alteraciones comprenden: 1) edema mucinoso; 2) degeneración o necrosis fibrinoide; 3) inflamación frecuentemente granulomatosa; 4) fibrosis y 5) hialinización de estructuras extracelulares.

Estos cambios afectan sobre todo las paredes de los vasos pequeños, el tejido conjuntivo laxo o ambas estructuras, y las consecuencias que tiene le confieren extraordinaria importancia a los mecanismos señalados.

PARTICIPACION DE MECANISMOS INMUNOLOGICOS EN LA PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Normalmente existe un equilibrio biológico constante entre el sistema inmunocompetente y los componentes tisulares del organismo, el cual se mantiene por el "reconocimiento" celular que se lleva a cabo durante la embriogénesis y está presente en circunstancias normales toda la vida. A esto se le ha llamado "tolerancia inmunológica" (4). Cuando estos componentes se modifican después del nacimiento por factores físicos, biológicos, farmacológicos y de otra índole surgen las llamadas "enfermedades autoinmunes" o por falta de tolerancia inmunológica, término propuesto por Sir F. M. Burnet (1957).

Se desconoce el origen de estas enfermedades hasta el momento y se han propuesto varias teorías para tratar de explicarlas (5). Parece ser que existen anticuerpos o linfocitos capaces de reaccionar contra los propios componentes tisulares del paciente. Estos autoanticuerpos o linfocitos sensibilizados constituyen manifestacio-

nes de autoinmunidad y fué lo que permitió a Burnet describir en forma detallada "la teoría de selección clonal" para tratar de explicar la autoinmunidad por medio de tres hipótesis: 1) teoría de la clona prohibida, 2) teoría del antígeno secuestrado y 3) teoría de la deficiencia inmunológica.

La presencia de autoanticuerpos en algunas entidades ha permitido agruparlas bajo el denominador común de "enfermedades autoinmunes" y más recientemente enfermedades por complejos inmunes. La reacción antígeno-anticuerpo es altamente específica y tiene lugar en dos fases la primera comprende la unión entre el sitio activo del anticuerpo y el determinante antigénico; la segunda se refiere a las manifestaciones de esta combinación, como precipitación, aglutinación etc. Cuando la unión antígeno-anticuerpo se lleva a cabo in vivo, los complejos formados pueden originar daño tisular, y el tipo de daño depende de la zona en la cual se formaron los complejos.

Con base en lo anterior existen tres tipos de daño tisular mediado por complejos inmunes:

I. El que aparece cuando el antígeno está presente en el sitio del daño tisular y el anticuerpo resultante se va a unir a dicho sitio fijando complemento, como sucede en el síndrome de Good Pasture, donde el antígeno está en la membrana de los glomérulos y los alvéolos.

II. El que resulta cuando los complejos antígeno-anticuerpo se forman en el torrente circulatorio y se depositan en diferentes sitios fijando complemento. Un ejemplo clásico es la enfermedad del suero.

III. Daño tisular mixto donde el antígeno existe en forma localizada y circulante, como sucede en el lupus eritematoso sistémico. Esta entidad es considerada como el

prototipo de enfermedades por complejos inmunes en el humano.

MECANISMOS DE AUTOINMUNIDAD EN LA PATOGENIA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

En el grupo de enfermedades por complejos inmunes la artritis reumatoide es uno de los padecimientos que han alcanzado primordial importancia por su frecuencia y alto grado de invalidez. No se ha dilucidado su etiología y se supone que un "factor desconocido" causará alteración en algunas moléculas de inmunoglobulinas confiriéndoles propiedades antigénicas y con ello estimulará la producción de anticuerpos por parte de las células plasmáticas o linfocitos de la membrana sinovial (6). Es quizá una de las pocas entidades patológicas identificadas en donde una inmunoglobulina alterada funciona como antígeno.

Estos anticuerpos constituyen los factores reumatoideos que pueden ser identificados en el suero o líquido sinovial de estos pacientes (7, 8). Los complejos formados se depositan principalmente en la membrana sinovial por ser el órgano blanco de la artritis reumatoide, aunque pueden depositarse a otros niveles, dando lugar a manifestaciones extraarticulares. Se tienen las siguientes pruebas de que la artritis reumatoide es una enfermedad mediada por complejos inmunes (2) :

- 1) Infiltración de células linfoides con formación de folículos en la membrana sinovial.
- 2) Síntesis local de IgG y factor reumatoide por células plasmáticas.
- 3) Disminución de los componentes del complemento en líquido sinovial.
- 4) Disminución del complemento sérico en algunos casos.
- 5) Presencia de IgG, IgM y componentes del complemento en células sinoviales, y otros sitios de lesión.

- 6) Presencia de complejos antígeno-anticuerpo en líquido sinovial.
- 7) Presencia de complejos IgG-IgG, IgM y componentes del complemento en líquido sinovial, que cuando son fagocitados por polimorfonucleares, constituyen los llamados "ragocitos"

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y OTRAS ENFERMEDADES POR COMPLEJOS INMUNES

En el lupus eritematoso sistémico, los complejos antígeno-anticuerpo pueden depositarse en cualquier órgano o sistema de la economía (9, 10, 11), especialmente articulaciones, piel y anexos, sistema nervioso central y sistema linfohematopoyético.

Ecleriosis sistémica progresiva. En la patogénesis de esta enfermedad se han comunicado mecanismos inmunológicos en su participación, con depósitos de complejos en vasos sanguíneos de piel y de algunos órganos internos (12): riñón, pulmón, miocardio y fundamentalmente aparato gastrointestinal.

En dermatomiositis y polimiositis (13), aunque no se ha encontrado una relación causa-efecto se ha logrado observar, depósito de inmunoglobulinas y complemento en piel, músculo y paredes de los vasos sanguíneos.

En poliarteritis nudosa (14) parece intervenir un mecanismo de hipersensibilidad en su patogénesis y se han identificado depósitos de inmunoglobulinas y complemento en las paredes de arterias de mediano calibre.

ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES CUTANEAS

La artropatía en las enfermedades reumáticas constituye un elemento común, pero a pesar de su intensidad no debe hacernos olvidar que en muchos de estos padecimientos el ataque es sistémico. Uno de los órganos afectados e cuyo estudio ha adquirido impor-

tancia cada vez mayor es la piel, a la que nos referiremos más extensamente en párrafos siguientes.

Por ser sobresaliente el ataque cutáneo entre las manifestaciones de lupus eritematoso sistémico (LES) esta ha sido una de las entidades mejor estudiadas al respecto. Ellis y Lever (15, 16), señalan que los cambios epidémicos son los más específicos en el LES, pero secundarios a la reacción dérmica. El depósito de inmunoglobulinas en este nivel es bien conocido y ha sido demostrado por inmunofluorescencia.

Los primeros estudios en piel con este método fueron hechos por Burnham y colaboradores, 1963 (17) en lesiones cutáneas de 27 pacientes con varias dermatosis, incluidos seis pacientes con LES y tres con lupus discoide, los cuales mostraron una banda de inmunofluorescencia positiva y bien demarcada en unión demoepidérmica.

Estas observaciones fueron confirmadas por Comane, 1964 (18) y Kalsbeek y Comane 1964 (12). Posteriormente otros investigadores realizaron estudios similares, observando que fracciones del complemento y gammaglobulina se encontraban en la región de la membrana basal epitelial, sosteniendo la hipótesis de que este es un sitio de depósito de complejos inmunes de antígeno-anticuerpo (19, 20, 21, 22, 23, 24).

En artritis reumatoide algunos autores han logrado identificar depósito de complejos en piel por estudios de inmunofluorescencia. Kalsbeek y Comane (25), hicieron los estudios preliminares en una serie de once pacientes de artritis reumatoide, en ninguno de los cuales pudieron demostrar inmunofluorescencia positiva. Muijs van de Moer y Cats (26) en una serie de 25 pacientes, mostraron inmunofluorescencia positiva en tres pacientes y en otros dos fué dudosa. Burnham y Fine (21) en siete casos

estudiados, no la observaron. Huber y Hijmans (27), publicaron cinco casos dudosamente positivos en un estudio de 65 pacientes de artritis reumatoide. Posteriormente Larsson y Lithner (28) encontraron depósito de inmunoglobulinas en las paredes de vasos cutáneos finos con mayor frecuencia en pacientes de artritis reumatoide, que en la serie testigo.

Existen pues, evidencias de autoinmunidad en artritis reumatoide y que los complejos se pueden depositar fuera de la articulación, dando lugar a manifestaciones extraarticulares como es la vasculitis que afecta diversos tejidos, incluyendo piel.

HISTOPATOLOGIA

El aspecto histopatológico en artritis reumatoide ha sido ampliamente estudiada en su órgano blanco, la membrana sinovial y a nivel de los vasos por cursar con vasculitis como una de las manifestaciones extraarticulares de esta entidad (29). La alteración fundamental es una sinovitis crónica hipertrofica que se debe a varios factores. Inicialmente presenta edema y congestión vascular con infiltrado polimorfonuclear, posteriormente el infiltrado está formado por células plasmáticas. Existen linfocitos distribuidos de forma difusa al inicio, pero pronto se agrupan y en algunos enfermos pueden formar centros germinales; otro factor es la proliferación de fibroblastos y de vasos sanguíneos sobre la superficie del cartilago articular que en una época de la evolución pueden causar lisis del cartilago y erosión del hueso subyacente.

El sello característico de esta enfermedad, son los nódulos reumatoides (3) y su localización más típica es la cara extensora de los codos. Al microscopio se observa que están formados por tres zonas; la zona central de necrosis fibrinoidea, rodeada de una zona altamente celular que contiene fibroblastos y en ocasiones célu-

las polinucleadas dispuestas en forma de empalizada; la zona periférica está formada por un estrato fibroso de tejido de granulación inflamatorio crónico.

En el lupus eritematoso sistémico, como se ha señalado, los complejos antígeno-anticuerpo pueden depositarse en cualquier órgano de la economía. En consecuencia las alteraciones histopatológicas serán características en cada uno de los tejidos afectados, predominando en ellos la vasculitis que muestra necrosis fibrinoide y hialinización de la pared e infiltración inflamatoria con linfocitos y macrófagos (30, 31, 32).

En la esclerosis sistémica progresiva (33), la piel se encuentra afectada en la mayoría de los casos ya sea de manera inicial o tardía con predominio en la colagenización de la dermis reticular, adelgazamiento de la misma, pérdida de los clavos dérmicos y aumento de melanina en la capa basal de la epidermis y puede acompañarse de la participación de otros órganos y sistemas.

Con el antecedente de que las enfermedades del tejido conjuntivo son de etiología incierta y que hasta el momento son consideradas como enfermedades por complejos inmunes que se van a depositar en diversos órganos y sistemas con manifestaciones clínicas y de laboratorio diferentes, se diseñó el presente trabajo para lo cual se seleccionó a la piel de artritis reumatoide como propósito de estudio con objeto de valorar un tejido de fácil acceso como es la piel y evaluar su repercusión a este nivel por la presencia de complejos inmunes y alteraciones morfológicas que pudieran tener alguna relación con la evolución de la enfermedad, grado de actividad inmunológica y tratamiento

MATERIAL Y METODOS

En la Consulta Externa del Servicio de Reumatología del Hospital General de México de la S.S.A. anualmente son atendidos de 1,200 a 1,500 enfermos de los cuales 20 a 22 por ciento sufren de artritis reumatoide con diferentes grados de limitación funcional y actividad (34).

El diagnóstico de estos enfermos se hizo siguiendo los criterios de la "American Rheumatism Association" (A.R.A.), (2) con las modificaciones recomendadas en el Simposio Internacional sobre el Reumatismo crónico, celebrado en Roma en 1961, (35).

CRITERIOS DE DIAGNOSTICO DE LA A.R.A.

1. Rigidez articular matutina.
2. Dolor al movimiento por lo menos en una articulación.
3. Inflamación de tejidos blandos o derrame sinovial, observada por un médico por lo menos en una articulación y en forma continua durante un mínimo de seis semanas.
4. Inflamación observada por un médico en otra articulación. El intervalo entre las manifestaciones de diferentes articulaciones no debe durar más de tres meses.
5. Inflamación de distribución simétrica en las articulaciones (ataque simultáneo). Las lesiones en las articulaciones metacarpofalángicas, metatarsfalángicas o en las interfalángicas es aceptable si no es estrictamente simétrico. El ataque en las interfalángicas distales no es suficiente para formar el criterio.
6. Nódulos subcutáneos observados por un médico encima de prominencias óseas, en las regiones yuxtaarticulares o en la cara extensora de los miembros.

7. Alteraciones radiográficas típicas de artritis reumatoide. Deben incluir por lo menos osteoporosis en la cercanía de las articulaciones afectadas y no solamente cambios degenerativos. Sin embargo estos no excluyen el diagnóstico de artritis reumatoide.
8. El factor reumatoide debe demostrarse por un método, el cual no haya sido positivo en más de un cinco por ciento de controles normales, en dos laboratorios diferentes.
9. Precipitación patológica de la mucina del líquido sinovial.
10. Presencia de tres o más de las siguientes alteraciones histopatológicas: hipertrofia vellosa, proliferación de las células sinoviales superficiales frecuentemente en forma de empalizada o infiltración marcada de células inflamatorias con predominio de células plasmáticas o linfocitos y tendencia a formar nódulos linfoides, depósitos de fibrina en las superficies y focos de necrosis celular.
11. Alteraciones histológicas características en los nódulos subcutáneos que muestran focos granulomatosos con zonas centrales de necrosis fibrinoide, rodeada de proliferación de fibroblastos, fibrosis periférica e infiltrado inflamatorio perivascular

CLASIFICACION GENERAL

En función de los criterios de diagnóstico basados en los elementos clínicos presentes, la artritis reumatoide se clasifica en:

1. Clásica, cuando se reúnan por lo menos siete criterios y si las manifestaciones articulares, incluyendo la inflamación, han persistido durante por lo menos seis semanas.
2. Definida, cuando se reúnen por lo menos cinco criterios, con duración total de

- los síntomas articulares e inflamación continua por lo menos de seis semanas.
3. Probable, requiere por lo menos de tres criterios y un mínimo de cuatro semanas de duración de los síntomas articulares.
 4. Posible, requiere de dos criterios, con duración de tres semanas por lo menos. Sin embargo esta categoría ha mostrado tener poco valor en estudios de poblaciones y por ello ha sido abandonada paulatinamente.

CLASIFICACION POR ESTADO DE EVOLUCION

Con base en la evolución de la enfermedad, se han establecido criterios para determinar la etapa de progresión, grado de actividad y limitación funcional de la artritis reumatoide y son los siguientes:

Grado I, Temprano:

1. Sin cambios destructivos al examen radiográfico.
2. Evidencia radiográfica de osteoartritis puede estar presente.

Grado II, Moderado:

1. Evidencia radiográfica de osteoporosis, con o sin ligera destrucción ósea subcondral; ligera destrucción del cartilago puede estar presente.
2. Ausencia de deformidad articular, aunque limitación de la movilidad articular puede estar presente.
3. Atrofia muscular adyacente.
4. Lesiones extraarticulares de tejidos blandos, tales como nódulos y tenovaginitis pueden estar presentes.

Grado III, Severo:

1. Evidencia radiográfica de destrucción ósea y cartilaginosa en adición a osteo

porosis.

2. Deformidad articular, tal como subluxación, desviación cubital o hiperextensión, sin anquilosis ósea o fibrosa.
3. Atrofia muscular extensa.
4. Lesiones de tejidos blandos extraarticulares, tales como nódulos y tenovaginitis pueden estar presentes.

Grado IV, Terminal:

1. Anquilosis ósea o fibrosa.
2. Criterios del grado III.

CLASIFICACION DEL GRADO DE LIMITACION FUNCIONAL

Clase I; capacidad funcional completa, puede desarrollar todas las actividades normales sin problema.

Clase II; capacidad funcional adecuada para desarrollar actividades normales.

Clase III; capacidad funcional adecuada para desarrollar solamente pocas o ninguna de las actividades habituales.

Clase IV; con gran incapacidad, confinado a silla de ruedas o cama.

CRITERIOS HISTOPATOLOGICOS

Para la evaluación de las alteraciones histopatológicas de piel se establecieron cinco parámetros:

1. Atrofia de epidemis
2. Hialinización del tejido conjuntivo
3. Hiperqueratosis
4. Estado de anexos

5. Vasculitis

Para su valoración, se estableció graduación de 0 a +++ en epidermis y dermis bajo los siguientes criterios:

ATROFIA DE EPIDERMIS

- 0 = negativo o normal .
- + = ausencia de medio estrato .
- ++ = ausencia de un estrato .
- +++ = ausencia de más de un estrato .

HYALINIZACION DEL TEJIDO CONJUNTIVO DE LA DERMIS

- 0 = tejido conjuntivo laxo o normal .
- + = tejido conjuntivo hialinizado en capa delgada en unión demo-epidérmica .
- ++ = tejido conjuntivo hialinizado en dermis superficial .
- +++ = tejido conjuntivo hialinizado hasta dermis reticular .

La hiperqueratosis o engrosamiento de la capa córnea de la epidermis se estableció en razón de presencia o a ausencia de la misma .

El estado de los anexos, se valoró de acuerdo a la presencia de los mismos, grado de normalidad o atrofia, fibrosis perianexial e infiltrado inflamatorio crónico .

La vasculitis, se valoró en base al estado de las paredes de los vasos (engrosamiento, hialinización, necrosis fibrinoide, infiltrado inflamatorio polimorfo o mononuclear).

SELECCION DE PACIENTES

Para nuestro estudio se seleccionaron 37 pacientes de la Consulta Externa del Servicio de Reumatología. Correspondieron 28 al sexo femenino y nueve al masculino; 25 con artritis reumatoide clásica o definida, siete con otras enfermedades del tejido conjuntivo y cinco casos controles en los cuales se descartó enfermedad sistémica (Tabla 1).

TABLA 1

DIAGNOSTICO	SEXO		TOTAL
	F	M	
A. REUMATOIDE	22	3	25
L. E. S.	2	2	4
S. SJÖGREN	1	1	2
S. SHULMAN	-	1	1
CONTROLES	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>5</u>
	28	9	37

En los casos de artritis reumatoide se seleccionaron pacientes con características clínicas y terapéuticas diferentes, con objeto de relacionar los hallazgos con las formas comunes de artritis reumatoide.

Se incluyeron casos que no estaban recibiendo tratamiento, con diferentes grados de progresión y limitación de la capacidad funcional. Los criterios de tratamiento se establecieron en base al grado de actividad clínica y presencia o no de manifestaciones extraarticulares. En esta forma se integraron los siguientes subgrupos:

Artritis reumatoide sin tratamiento (7)

Artritis reumatoide con actividad discreta (6) que estaban recibiendo salicilatos.

Artritis reumatoide con actividad evidente (6) con o sin visceropatía que estaban

recibiendo esteroides.

Artritis reumatoide con actividad evidente y datos de visceropatía (6) que estaban recibiendo esteroides e Inmunosupresores del tipo de la azatioprina.

Se seleccionó un segundo grupo con otras enfermedades del tejido conjuntivo, al azar, con objeto de tener experiencia en dicho campo.

Lupus eritematoso sistémico (4), síndrome de Sjögren (2) y un caso de síndrome de Shulman recién descrito en la literatura, y que se tuvo la oportunidad de estudiar en forma completa. Como patrón de comparación se estudiaron cinco sujetos en los que se descartó cualquier enfermedad sistémica.

La edad de los pacientes y tiempo de evolución de la enfermedad fueron variables, así como el grado de actividad y limitación de la capacidad funcional (Tabla 2)

TABLA 2

CLASIFICACION DE PACIENTES SEGUN EDA, SEXO, DIAGNOSTICO, GRADO DE ACTIVIDAD DEL PADECIMIENTO, LIMITACION FUNCIONAL Y TRATAMIENTO.

No.	Edad años	Sexo	Diagnóstico	Grado		Tratamiento
				activ.	func.	
1	23	M	L.E.S.	-	-	prednisona
2	52	F	A.R. def.	I-II	I-II	A.A.S.
3	28	F	A.R. clas.	II	II	A.A.S. +/-
4	52	M	A.R. Sjög.	II	III	A.A.S.
5	63	F	A.R. clas.	II	III	Esteroides
6	31	F	A.R. clas.	II	II	A.A.S.
7	22	F	A.R. def.	II	II	A.A.S.
8	45	M	A.R. clas.	II	II-III	Ester./AZAT.
9	22	F	L.E.S.	-	-	prednisona
10	42	F	A.R. def.	II	II	A.A.S.
11	31	F	A.R. clas.	II-III	II	Esteroides
12	32	F	A.R. clas.	III	III	Ester./AZAT.
13	49	F	A.R. clas.	II	II-III	Ester./AZAT.
14	27	F	A.R. clas.	II-III	III	Esteroides
15	22	F	A.R. def.	II	II	+/-
16	46	M	A.R. clas.	III	III	Ester./AZAT.
17	17	F	L.E.S.	-	-	Esteroides
18	28	F	A.R. clas.	II	II	Ester./AZAT.
19	50	F	A.R. clas.	II	II	A.A.S.
20	28	F	A.R. clas.	II	II	Ester./AZAT.
21	40	F	A.R. def.	II	II	A.A.S.
22	38	F	A.R. def.	II	II	Esteroides
23	46	F	A.R. def.	I-II	I-II	+/-
24	43	F	A.R. clas.	II	II	Esteroides
25	52	M	A.R. clas.	II-III	II-III	+/-
26	21	M	S. Shulman	-	-	Esteroides
27	42	F	A.R. clas.	II	III	Esteroides
28	63	F	A.R. Sjög.	II	III	A.A.S.
29	29	F	A.R. def.	I-II	I-II	+/-
30	43	F	-	-	-	-
31	43	F	-	-	-	-
32	32	F	-	-	-	-
33	14	M	-	-	-	-
34	17	M	-	-	-	-
35	45	F	A.R. def.	II	II	+/-
36	29	F	A.R. clas.	II	II	+/-
37	17	M	L.E.S.	-	-	Esteroides

L.E.S. (lupus eritematoso sistémico), A.R. (artritis reumatoide), Sjög. (Sjögren), A.A.S. (ácido acetil salicílico), AZAT (azatioprina), +/- (ocasionalmente analgésicos).

ESTUDIOS DE LABORATORIO, HISTOPATOLOGÍA E INMUNOFLUORESCENCIA

En todos los pacientes se incluyeron biometría hemática completa con eritrosedimentación globular, factor reumatoide (látex "Hyland Test"), complemento hemolítico total, anticuerpos antinucleares (látex "Hyland Test") y estudio radiográfico de articulaciones afectadas.

Técnica de biopsia: se seleccionó el tercio inferior y cara externa de brazo derecho; piel clínicamente sana como sitio de la biopsia por considerar a dicha región como un terreno neutro. Se practicó la biopsia por corte con bisturí, previa infiltración con lidocaina al 1 por 100, obteniendo muestra suficiente en forma de huso de 10 mm de largo por dos a tres mm de ancho y en profundidad hasta el tejido celular subcutáneo. Cada biopsia se dividió en dos partes, una de las cuales fue fijada en solución de formol para estudio histopatológico de microscopía de luz. Los cortes fueron teñidos con hematoxilina-eosina y el estudio fue desarrollado por dos patólogos de la Unidad de Anatomía Patológica del propio hospital, en forma ciega y separada sin conocer el diagnóstico.

Estudio de inmunofluorescencia: la otra mitad del tejido, fue congelado inmediatamente en hielo seco y almacenada a menos 70 °C hasta su corte en el criostato y su procedimiento de inmunofluorescencia. Para su corte el material fue colocado en la platina del criostato impregnado en "Tissue Tek, Ames Co." haciendo cortes de cinco micras. Las biopsias fueron cortadas dentro de las primeras 24 hrs. y sometidas a estudio de inmunofluorescencia dentro de las 48 y 72 hrs. siguientes. En todos los casos, se hizo estudio de inmunofluorescencia directa de acuerdo al método descrito por Comans.

Se utilizó antigammaglobulina humana polivalente (IgG, IgM, IgA) marcada con isotiocianato de fluoresceína; la cual fue obtenida en el Laboratorio de Investigaciones Inmunológicas, por inmunización de conejos con gammaglobulina humana, precipitación con sulfato de amonio y columna de Sephadex, siendo probada la calidad de la antigammaglobulina por inmunoelectroforesis. La antigamma marcada se utilizó en dilución 1:10, después de haber demostrado ser la más adecuada en las diversas titulaciones, en un caso de lupus eritematoso sistémico que mostró banda de inmunofluorescencia positiva en la unión demoepidémica y que sirvió como testigo control positivo.

Para el estudio de inmunofluorescencia, se utilizó microscopio Zeiss con fuente de luz ultravioleta, condensador de campo oscuro y filtros apropiados para excitación y bloqueo de ondas de luz ultravioleta. Todos los cortes fueron examinados por el mismo autor bajo la supervisión de los servicios de Anatomía Patológica y el Laboratorio de Investigaciones Inmunológicas.

RESULTADOS

De los 37 casos estudiados se establecieron tres grupos: 1) artritis reumatoide, - 2) otras enfermedades del tejido conjuntivo y 3) controles. El grupo de artritis reumatoide quedó integrado por 25 pacientes los cuales fueron divididos en subgrupos de acuerdo al tratamiento que estaban recibiendo.

Como se observa en la Tabla 3, la edad fluctuó de 22 a 63 años y la evolución de la enfermedad, de uno a 20 años, con promedios variables para cada uno de los subgrupos. El estado inmunológico reflejado a nivel de factor reumatoide mostró títulos positivos en 24 pacientes con cifras de 1:40 hasta 1:5120 y un caso mostró factor reumatoide negativo. El complemento hemolítico total, resultó normal en 23 pacientes y dos, con título por abajo de lo normal. Los anticuerpos antinucleares fueron negativos en 24 casos y un paciente del grupo de tratamiento con salicilatos, mostró anticuerpos antinucleares positivos 1:4 .

En la Tabla 4 de otras enfermedades del tejido conjuntivo, cuatro pacientes de lupus eritematoso sistémico con edades de 17 a 23 años y evolución de la enfermedad de uno y medio a tres años, no mostraron factor reumatoide. El complemento hemolítico total se reportó disminuido en dos pacientes y los anticuerpos antinucleares fueron negativos .

A nivel de piel se encontraron las alteraciones más importantes y de los parámetros considerados, la atrofia de la epidemis y la hialinización de la demis se observaron en casi todos los pacientes estudiados, como se puede ver en las Tablas 3, 4 5 y 6 .

Los otros parámetros: hiperqueratosis, estado de anexos y vasculitis por no mostrar cambios importantes, no fueron considerados en la evaluación. Las alteraciones en dermis y epidermis se ilustran con algunos casos como se muestra en las Figuras 2 a 6. En la Figura 1 se muestra un corte de piel normal para evaluación comparativa.

El grupo de artritis reumatoide, presentó grados de actividad y limitación funcional variables, como se observa en la Tabla 7. Con cierto predominio en los grados de actividad II y limitación funcional II antes de los ocho años de evolución de la enfermedad.

TABLA 3

RELACION DE EDAD, TIEMPO DE EVOLUCION DE LA A.R. ESTADO INMUNO - LOGICO Y ALGUNOS HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS, SEGUN GRUPOS DE TRATAMIENTO .

ARTRITIS REUMATOIDE SIN TRATAMIENTO								
No.	Edad años	Evolución en años	Factor Reum.	C.H. total	Ac/An	Alts. atrofia	Histopatol. hialin.	
3	28	10	1:320	240	neg.	+	+++	
15	22	1	1:640	120	neg.	+	++	
23	46	1	1:1280	160	neg.	+	+	
25	52	8	1:640	80	neg.	+	+	
29	29	1 1/2	1:5120	320	neg.	+	+	
36	29	6	1:80	120	neg.	0	+	
35	45	3	1:1280	120	neg.	+	+	
Promedio 35.8		4.35						
ARTRITIS REUMATOIDE CON SALICILATOS								
2	52	5	1:320	320	neg.	++	+++	
7	22	5	neg.	320	1:4	+	+++	
6	31	13	neg.	160	neg.	+	+++	
10	42	2	1:640	120	neg.	++	+++	
19	50	7 1/2	1:160	300	neg.	+	+	
21	40	2	1:5120	240	neg.	+	+	
Promedio 38.5		5.75						
ARTRITIS REUMATOIDE CON ESTEROIDES								
5	63	20	1:160	120	neg.	+++	+++	
11	31	10	1:1280	300	neg.	+	+	
14	27	4	1:2560	320	neg.	++	+++	
22	38	10	1:320	120	neg.	+	+	
24	43	7	1:80	160	neg.	+	+	
27	42	15	1:160	240	neg.	+	0	
Promedio 40.6		11						
ARTRITIS REUMATOIDE CON ESTEROIDE MAS INMUNOSUPRESOR								
8	45	9	1:160	300	neg.	+	++	
18	28	7	1:5120	240	neg.	+	+++	
12	32	19	1:1280	480	neg.	++	++	
16	46	11	1:1280	160	neg.	+	+	
13	49	10	1:320	160	neg.	+	+	
20	28	2 1/2	1:40	80	neg.	+	+	
Promedio 38		9.75						

TABLA 4

RELACION DE EDAD, TIEMPO DE EVOLUCION, ESTADO INMUNOLOGICO Y ALGUNOS HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS EN OTRAS ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO Y COMPARACION CON CONTROLES SANOS

OTRAS ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO								
No.	Diagnóstico	Edad años	Evol. años	Factor Reum.	C.H. total	Ac/An	Histopatol. atrof.	hialin.
9	L.E.S.	22	2	neg.	120	neg.	+	+++
1	L.E.S.	23	3	neg.	10	neg.	+	+++
17	L.E.S.	17	2	neg.	160	neg.	++	+++
37	L.E.S.	17	1 1/2	neg.	20	neg.	+	0
4	A.R./ Sjög.	52	25	1:5120	80	neg.	++	+++
28	A.R./ Sjög.	63	7	1:80	120	neg.	++	+
26	S. Shulman	21	1/2	neg.	160	neg.	0	+++
CONTROLES SANOS								
30	-	43	-	neg.	360	neg.	0	0
31	-	43	-	neg.	120	neg.	0	0
32	-	32	-	neg.	160	neg.	0	0
33	-	14	-	neg.	320	neg.	0	0
34	-	17	-	neg.	160	neg.	0	0

TABLA 5

RELACION DE EDAD, DIAGNOSTICO Y ALTERACIONES HISTOPATOLOGICAS EN ARTRITIS REUMATOIDE

No.	ARTRITIS REUMATOIDE		
	Edad años	Alts. atrofia	Histopatol. hialin.
15	22	+	++
7	22	+	+++
14	27	++	+++
3	28	+	+++
20	28	+	+
18	28	+	+++
29	29	+	+
36	29	0	+
6	31	+	+++
11	31	+	+
12	32	++	++
22	38	+	+
21	40	+	+
27	42	+	0
10	42	++	+++
24	43	+	+
8	45	+	++
35	45	+	+
16	46	+	+
23	46	+	+
13	49	+	+
19	50	+	+
2	52	++	+++
25	52	+	+
5	63	+++	+++

TABLA 6

RELACION DE EDAD, DIAGNOSTICO Y ALTERACIONES HISTOPATOLOGICAS. PACIENTES DE OTRAS ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO Y COMPARACION CON CONTROLES SANOS.

OTRAS ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO			
No.	Edad años	Alts. atrofia	Histopatol. hialin.
17	17	++	+++
37	17	+	0
9	22	+	+++
1	23	+	+++
4	52	++	+++
28	63	++	+
26	21	0	+++
CONTROLES SANOS			
33	14	0	0
34	17	0	0
32	32	0	0
31	43	0	0
30	43	0	0

TABLA 7

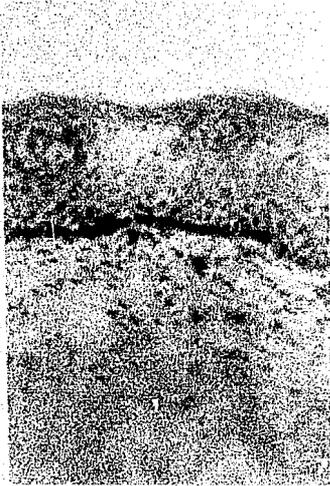
RELACION ENTRE EDAD, TIEMPO DE EVOLUCION, GRADO DE ACTIVIDAD Y LIMITACION FUNCIONAL, ESTADO INMUNOLOGICO Y ALTERACIONES HISTOPATOLOGICAS EN ARTRITIS REUMATOIDE

No.	Edad años	Evol. años	Grado activ.	func.	Factor Reum.	C.H. total	Ac/An	Alts. atrofia	Histopatol. hialin.
15	22	1	II	II	1:640	120	neg.	+	++
23	46	1	I-II	I-II	1:1280	160	neg.	+	+
29	29	1 1/2	I-II	I-II	1:5120	320	neg.	+	+
10	42	2	II	II	1:640	120	neg.	++	+++
21	40	2	II	II	1:5120	240	neg.	+	+
20	28	2 1/2	II	II	1:40	80	neg.	+	+
35	45	3	II	II	1:1280	120	neg.	+	+
14	27	4	II-III	III	1:2560	320	neg.	++	+++
2	52	5	I-II	I-II	1:320	320	neg.	++	+++
7	22	5	II	II	neg.	320	1:4	+	+++
36	29	6	II	II	1:80	120	neg.	0	+
24	43	7	II	II	1:80	160	neg.	+	+
18	28	7	II	II	1:5120	240	neg.	+	+++
19	50	7 1/2	II	II	1:160	300	neg.	+	+
25	52	8	II-III	III	1:640	80	neg.	+	+
8	45	9	II	II-III	1:160	300	neg.	+	++
13	49	10	II	II-III	1:320	160	neg.	+	+
3	28	10	II	II	1:320	240	neg.	+	+++
11	31	10	II-III	II	1:1280	300	neg.	+	+
22	38	10	II	II	1:320	120	neg.	+	+
16	46	11	III	III	1:1280	160	neg.	+	+
6	31	13	II	II	1:640	160	neg.	+	+++
27	42	15	II	III	1:160	240	neg.	+	0
12	32	19	III	III	1:1280	480	neg.	++	++
5	63	20	II	III	1:160	120	neg.	+++	+++

TABLA 8

PRINCIPALES ALTERACIONES HISTOPATOLÓGICAS EN LOS PACIENTES DE ARTRITIS REUMATOIDE, CON BASE AL GRUPO DE TRATAMIENTO

ARTRITIS REUMATOIDE SIN TRATAMIENTO			
No.	atrofia	Hialinización	Hiperqueratosis
3	+	+++	no
15	+	++	si
23	+	+	si
25	+	+	no
29	+	+	si
36	0	+	si
35	+	+	si
ARTRITIS REUMATOIDE CON SALICILATOS			
2	++	+++	si
7	+	+++	si
6	+	+++	si
10	++	+++	si
19	+	+	si
21	+	+	si
ARTRITIS REUMATOIDE CON ESTEROIDES			
5	+++	+++	si
11	+	+	si
14	++	+++	si
22	+	+	si
24	+	+	si
27	+	0	si
ARTRITIS REUMATOIDE CON ESTEROIDE MAS INMUNOSUPRESOR			
8	+	++	si
18	+	+++	si
12	++	++	si
16	+	+	si
13	+	+	si
20	+	+	si



- ← estrato córneo
- ← estrato granuloso
- ← estrato espinoso
- ← estrato germinativo
- ← demis papilar

- ← demis reticular

Fig. 1 : Corte de piel normal. Se identifica el segmento superficial o epidermis, formado por cuatro o cinco capas (segun se trate de piel delgada o gruesa). La capa más superficial recibe el nombre de estrato córneo, en el cual la eleidina (producto de transformación de la queratohialina) se ha transformado en escamas córneas. La segunda capa o estrato lúcido no siempre resulta fácil de apreciar y tiene forma de una línea delgada, clara y brillante. La tercera capa o estrato granuloso, está formada por dos o tres capas celulares de forma semilunar. La cuarta capa o estrato espinoso, tiene espesor de varias células, de forma poliédrica irregular. La quinta capa o estrato germinativo es la más profunda y consiste en una capa de células epiteliales más o menos cilíndricas. El otro segmento es la demis y está formado de tejido conjuntivo; posee dos capas no muy bien diferenciadas entre sí. La externa o papilar y las papilas son parte prominente de la misma. Esta capa se funde con la capa reticular que comprende el resto de la demis. Las fibras colágenas se entrelazan entre sí a manera de red. La capa papilar tiene una textura fina y laxa, pareciéndose más al tejido conjuntivo laxo que al denso.

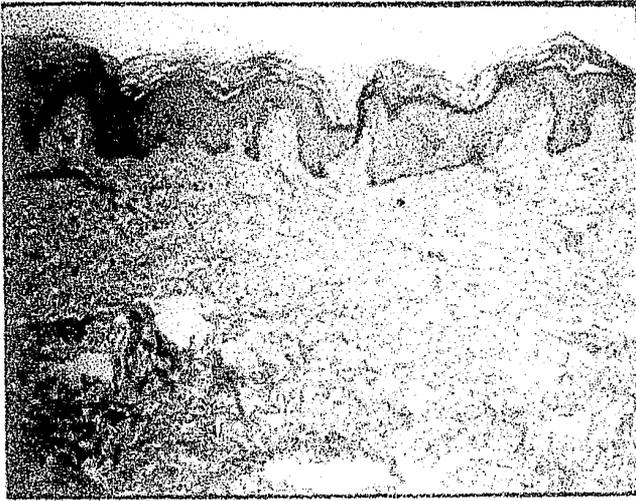


Fig. 2 : Artritis reumatoide sin tratamiento, en una paciente de 45 años de edad, con enfermedad de tres años de evolución, actividad II, grado de limitación funcional II. Obsérvase la hiperqueratosis y la atrofia de la epidermis (+). Hiperpigmentación, hialinización (+) en dermis superficial; en la dermis reticular, colágeno laxo con presencia de anexos. Infiltrado inflamatorio preanexal.

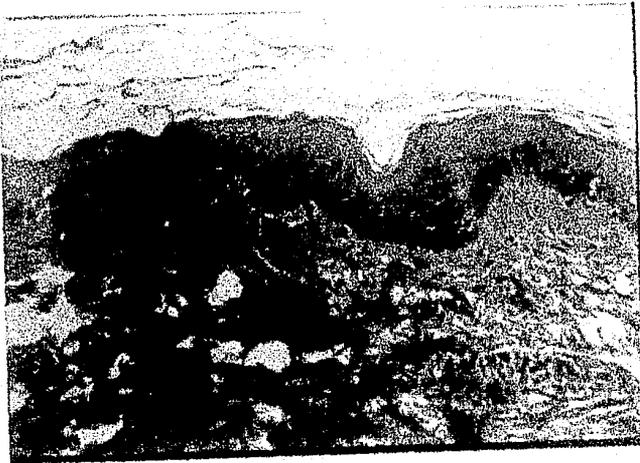


Fig. 3 : A.R. sin tratamiento, en una paciente de 52 años de edad, con enfermedad de ocho años de evolución, tratada irregularmente con salicilatos y pirazolonas; actividad II - III, grado de limitación funcional II - III. No se observa hiperqueratosis, hay atrofia de epidermis (+) hiperpigmentación de la capa basal, hialinización de la dermis superficial (+), dermis reticular con tejido conjuntivo laxo.



Fig. 4 : A.R. tratada con esteroides, en una paciente de 27 años de edad con padecimiento de cuatro años de evolución, actividad II - III, grado de limitación funcional III. Obsérvese hiperqueratosis importante, atrofia de epidermis (++) y hialinización de la demis superficial y reticular (+++).

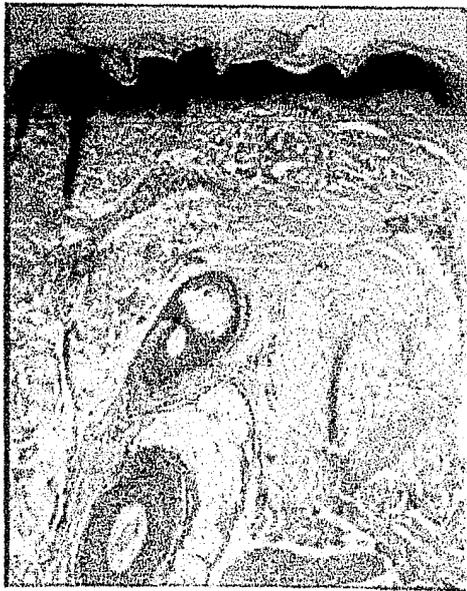


Fig. 5 : A.R. tratada con esteroides, en una paciente de 31 años de edad con padecimiento de 10 años de evolución, actividad II - III, grado de limitación funcional II. Obsérvese hiperqueratosis moderada, atrofia de epidermis (+), hialinización de la demis superficial (+), anexos normales.

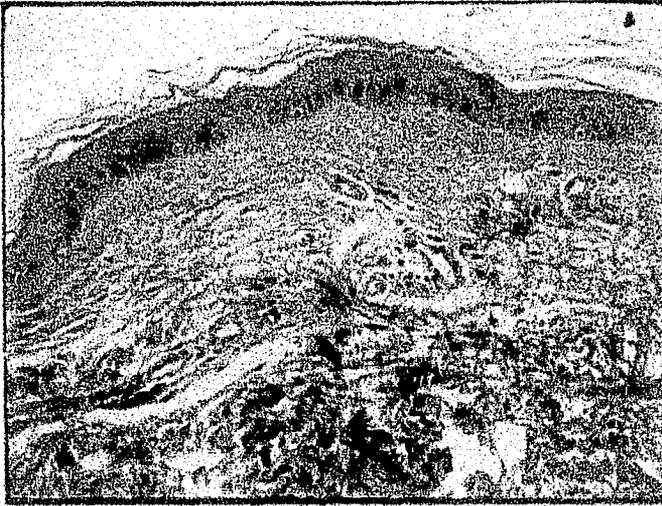


Fig. 6 : A.R. con síndrome de Sjögren, en una paciente de 63 años de edad, con padecimiento de siete años de evolución, tratada con salicilatos e Indometacina. Obsérvase hiperqueratosis moderada, hialinización de la dermis superficial (+), anexos normales.

Estudio con inmunofluorescencia: en todos los pacientes, se practicó estudio de inmunofluorescencia directa siguiendo el método descrito por Cormane y la valoración se hizo en el Laboratorio de Investigaciones Inmunológicas de la S.S.A. por dos expertos, y en forma independiente. De 32 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide y otras enfermedades del tejido conjuntivo, en cuatro casos se encontró inmunofluorescencia positiva con patrones diferentes; en dos enfermos de artritis reumatoide que estaban recibiendo salicilatos para su control, uno de artritis reumatoide con síndrome de Sjögren y un caso de lupus eritematoso sistémico. Los resultados se ilustran en las Figuras 7 a 9.



Fig. 7 : A.R. paciente femenino de 22 años de edad, con padecimiento de cinco años de evolución, actividad II, grado de limitación funcional II, que recibía salicilatos para su control. Factor reumatoide negativo; complemento hemolítico total 320 U; anticuerpos antinucleares positivos 1:4. Hialinización de la demis (+++), inmunofluorescencia positiva con patrón filiforme en demis.

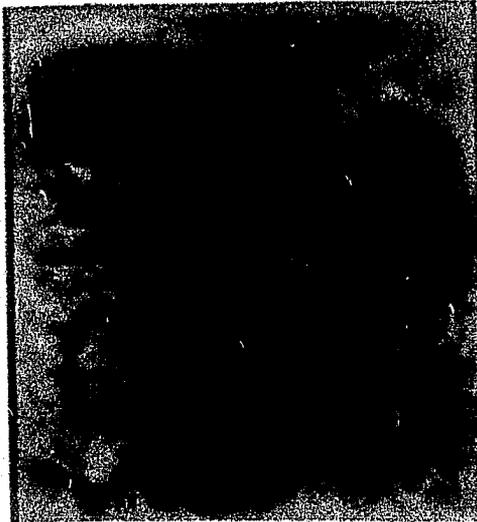


Fig. 8 : A.R. con síndrome de Sjögren. Varón de 52 años de edad, con padecimiento de 25 años de evolución en A.R. y seis meses de síndrome seco, actividad II y grado de limitación funcional III. Recibía salicilatos para su control. Factor reumatoide positivo 1:5120; complemento hemolítico total 80 U, hialinización de la demis (+++), inmunofluorescencia positiva con patrón filiforme difuso en demis y nivel perivascular.



Fig. 9 : L.E.S. mujer de 22 años de edad, con padecimiento de dos años de evolución, factor reumatoide negativo; complemento hemolítico total normal. Recibía tratamiento con prednisona, 50 mg al día desde dos semanas antes. Hialinización de la dermis (+++). En biopsias posteriores se confirmó nefropatía lúpica membranoproliferativa focal. Inmunofluorescencia positiva, patrón en banda homogénea en unión dermoepidérmica .

DISCUSION

Las alteraciones cutáneas en artritis reumatoide no son frecuentes y cuando ocurren pueden ser manifestación de participación extraarticular. A pesar de su frecuencia relativamente escasa, cuando aparecen podrían tomarse como un parámetro que nos indique el grado de afección sistémica del padecimiento y nos oriente en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

Desde el punto de vista histopatológico y a excepción de un solo caso en los diversos grupos de estudio no se observó piel normal, cosa que no debiera sorprendernos si recordamos el carácter sistémico de la enfermedad reumatoide. Dicha anomalía nos lleva a pensar que existe relación con la enfermedad.

Inicialmente emprendimos el estudio con la idea de que los métodos de inmunofluorescencia y concretamente la detección de complejos inmunes y la banda inmunofluorescente en la unión demoepidérmica pudieran constituir índices adecuados del ataque general de la enfermedad reumatoide. Por desgracia como apreciaremos más adelante, no hubo una correlación significativa entre los diversos parámetros en estudio como para pensar que tal método pudiera tomarse como una herramienta valiosa en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

Como se observa en la Tabla 3, en los diversos grupos de pacientes con artritis reumatoide, la edad fluctuó de 22 a 63 años, en tanto que la evolución de la enfermedad fué de uno a 20 años. En la evolución de la enfermedad se nota el incremento en el promedio cronológico de duración, según los diversos esquemas de tratamiento: 4.35 años para el grupo sin tratamiento; 5.75 años para el grupo de salicilatos; 11.0 años para el grupo de esteroides solo; y 9.75 años para el grupo de

esteroides combinado con un inmunosupresor.

Desde el punto de vista inmunológico, todos los pacientes de artritis reumatoide tuvieron positividad del factor reumatoide con títulos variables desde 1:40 hasta 1:5, 1:20 a excepción de un paciente que no mostró dicho factor.

Si consideramos la aparición de factor reumatoide en relación con los esquemas de tratamiento, podemos observar lo siguiente. En el grupo sin tratamiento, los títulos más elevados se observaron en los pacientes con evolución más corta (uno a tres años) excepto un caso con ocho años de evolución que presentó título de 1:640 y complemento hemolítico total disminuido. En dos casos con 6 y 10 años de evolución se señalaron los títulos más bajos de factor reumatoide.

En el grupo de tratamiento con salicilatos, el factor reumatoide mostró un título poco elevado y más uniforme de 1:160 a 1:640 aunque hubo dos casos extremos, uno con factor reumatoide negativo y otro con título de 1:5, 1:20.

En los grupos de tratamiento con esteroides solo y combinado con inmunosupresor, el título de factor reumatoide tuvo cifras más elevadas en mayor proporción. Un paciente en el grupo de tratamiento con esteroides mostró título de 1:80 y otro del grupo que recibía esteroides combinado con inmunosupresor, tuvo título de 1:40.

El complemento hemolítico total se encontró en títulos normales (más de 100 U según Laboratorio de Estudios Especiales del propio hospital) en 23 pacientes del grupo de artritis reumatoide en estudio y en dos enfermos disminuyó hasta 80 U. Uno de ellos fue un paciente de 52 años de edad, con ocho años de evolución y factor reumatoide positivo en título de 1:640 y que perteneció al grupo sin tratamiento. El otro ca-

so correspondió a una paciente del grupo que recibía esteroides combinado con inmunosupresor, de 28 años de edad y dos y medio años de evolución de su padecimiento con factor reumatoide positivo en título de 1:40. Ambos pacientes no tuvieron anticuerpos antinucleares y a nivel histológico hubo atrofia de epidermis y hialinización de la dermis (+). Se hicieron en ellos, los estudios para investigar lupus eritematoso sistémico y los datos obtenidos no confirmaron su presencia. Por las características clínicas y de laboratorio, ambos casos muestran interés especial por constituir una forma de manifestación poco frecuente de artritis reumatoide. Franco y Schur (36) en una serie de 250 pacientes de artritis reumatoide, señalaron 11 casos de hipocomplementemia y Hunder y Mc Duffie (37) lo confirmaron en 16 de 365 enfermos de este padecimiento, aunque según estos autores los pacientes cursaron con anticuerpos antinucleares positivos a títulos bajos y factor reumatoide positivo a títulos más elevados (desde 1:280 hasta 1:20, 480) lo cual sugiere actividad inmunológica importante, con depósito de complejos y consumo de complemento, cambios que por otra parte no se observaron en ninguno de nuestros dos pacientes.

Los anticuerpos antinucleares (AAN) fueron negativos en todos los pacientes, excepto el enfermo No. 7 del grupo de tratamiento con salicilatos con cinco años de evolución, complemento hemolítico total normal, hialinización de la dermis (+++) y estudio de inmunofluorescencia positivo en unión demoepidérmica. El título de anticuerpos antinucleares en él, fue bajo (1:4) y con base en los comunicados de Quismorio y Friou (38, 39), pueden encontrarse AAN positivos a títulos bajos en 14 por 100 de los pacientes con artritis reumatoide, hallazgo que sugiere la posibilidad de que los complejos de antígenos nucleares y anticuerpos tengan alguna participación en la inflamación sinovial de la artritis reumatoide.

A nivel histológico, al estudiar la piel, encontramos los cambios más importantes. En 24 pacientes (96 por 100), se apreció hialinización de la demis con grados variables de intensidad.

En ocho pacientes (32 por 100) fue de tres cruces (+++); en tres (12 por 100) de dos cruces (++) y en 13 (52 por 100) de una cruz (+), alteración que no guardó relación con los diversos grupos de edades. Es interesante señalar que la hialinización más intensa (+++) ocurrió en personas del grupo que recibía salicilatos (4 casos); hubo dos pacientes en el grupo de tratamiento con esteroides y también uno del grupo sin tratamiento y otro del grupo con esteroides más inmunosupresor.

En relación con el factor reumatoide y la hialinización, ésta fue más evidente en cinco casos (+++) con títulos intermedios de 1:160 hasta 1:640 del grupo total de ocho pacientes. Uno no mostró título alguno de factor reumatoide y los otros dos pacientes correspondientes a los grupos de tratamiento con esteroides y de esteroides más inmunosupresor, mostraron títulos todavía más elevados (1:2,560 y 1:5,120).

Hialinización menos intensa (++) se encontró en tres casos, uno sin tratamiento, con un año de evolución de la enfermedad y dos que recibían tratamiento mixto esteroideo e inmunosupresor. Estos tres casos mostraron títulos variables de factor reumatoide, complemento hemolítico total normal y anticuerpos antinucleares negativos. En los 13 casos restantes con hialinización discreta (+), los pacientes correspondieron predominantemente al grupo sin tratamiento (cinco casos); a los grupos de tratamiento con esteroides solo y combinado (tres casos) y al grupo que recibió salicilatos (dos casos). En estos 13 pacientes con hialinización de (+) en la demis, no se pudo

establecer correlación con la edad, ni con la evolución de la enfermedad y la alteración mostró una distribución muy dispersa en las diferentes edades. Solo un caso mostró demis normal, que correspondió a un paciente de 42 años de edad y 15 años de evolución, que recibía esteroides, con factor reumatoide positivo 1:160, complemento hemolítico normal y anticuerpos antinucleares negativos.

Por todo lo expuesto, es difícil probar concluyentemente por el momento alguna correlación entre los parámetros inmunológicos y los histopatológicos.

La segunda manifestación histológica importante se observó a nivel de la epidemis, y fue la atrofia en un total de 24 casos (96 por 100) siendo de intensidad variable. En 19 casos (76 por 100) fue de (+) en cuatro casos (16 por 100) de (++) en un caso (4 por 100) de (+++) y solo en un paciente (4 por 100) la epidemis fue normal pero este no fue el mismo enfermo que tuvo la demis normal.

Este es otro signo histopatológico que indudablemente tiene importancia en los enfermos de artritis reumatoide, pues en este grupo apareció con la frecuencia suficiente como para pensar que en su aparición no intervino la casualidad. El hecho que se hubiese manifestado en todos los grupos de edad, desde personas jóvenes hasta personas mayores de 60 años, hace pensar que no se debe al simple envejecimiento de la piel, sino que en su origen pudiera participar la enfermedad del tejido conjuntivo, tal vez a través de una aceleración de los procesos normales de degradación de la colágena y en dicha aceleración no sería difícil que en algunos casos los esteroides hubiesen tomado parte activa en personas que los recibían.

El grupo de otras enfermedades del tejido conjuntivo (Tabla 4) se analizó en forma

separado. Los cuatro casos de lupus eritematoso sistémico correspondieron a personas entre los 17 y 23 años de edad, con promedio de 19.75, en tanto que la evolución de la enfermedad fue de 1.5 a tres años (promedio 2.125). El factor reumatoide mostró ser negativo en los cuatro casos, en dos pacientes hubo título normal de complemento hemolítico total y en dos disminuyó a 10 y 20 U coincidiendo con los signos clínicos de actividad. Esta forma de presentación clínica y las manifestaciones inmunológicas caben dentro de lo que se espera encontrar en estos casos y concuerda con lo publicado por Dubois. En el estudio histopatológico de piel en tres casos hubo hialinización de la dermis +++ y el cuarto enfermo mostró dermis normal, en tanto que en la epidemis, los tres casos mostraron atrofia de + y un caso atrofia de ++. Estos cambios, sobre todo la hialinización se pueden explicar diciendo que la piel en el lupus eritematoso sistémico, es uno de los tejidos que pueden ser afectados por el depósito de complejos Ag-Ac en la unión dermoepidérmica con los efectos consecutivos, desde eritema hasta vasculitis como han señalado Tuffanelli (19), Grishman (10), Landry (42), y Wierzchowiecki (13). La atrofia, aunque fue discreta (+) en tres casos, puede explicarse como consecuencia del tratamiento esteroideo a dosis elevadas y por tiempo prolongado como lo fue en el caso de la paciente de 17 años de edad con atrofia de ++ y que estaba recibiendo 100 a 125 mg de prednisona al día desde 4 meses antes del estudio.

En los dos casos de artritis reumatoide con síndrome de Sjögren, se observan edades casi similares, con tiempo de evolución diferente.

El caso No. 4 tuvo datos de actividad inmunológica importante, factor reumatoide de 1:5120 y complemento hemolítico total de 80 U, hialinización de la dermis (+++) y a trofia de epidemis (++) y que el estudio de inmunofluorescencia mostró ser posi-

tivo; conjunto de datos que pueden explicarse por la actividad inmunológica importante con que cursa el síndrome de Sjögren, Talal, Cummings y Tannenbaum (40, 41, 19).

El otro caso se caracterizó por tener poca actividad inmunológica factor reumatoide en título de 1:80 y en el estudio histopatológico de piel, hialinización de + y en epidermis atrofia de dos cruces. En el caso del síndrome de Shulman, (que consiste en endurecimiento difuso de la piel y tejido subcutáneo parecido a la esclerodermia, con dolor, inflamación y aumento de la sensibilidad de las porciones distales de las extremidades, limitación en los movimientos de manos y pies; eosinofilia periférica, hipergammaglobulinemia (predominantemente IgG) y fasciitis eosinofílica (43, 44), se conoce poco sobre esta entidad, ya que hasta el momento únicamente han sido señalados 16 casos en la literatura internacional. En la biopsia practicada, se apreció hialinización de +++ en la dermis, en tanto que la epidermis mostró ser normal. Desde el punto de vista inmunológico con títulos elevados de inmunoglobulinas (IgG e IgM), no se apreció factor reumatoide ni anticuerpos antinucleares y el complemento hemolítico total fue normal.

Considerando que los cambios histopatológicos fueron los más importantes, en la Tabla 5, se trata de establecer una correlación de dichas alteraciones con la edad de los pacientes de artritis reumatoide. Del grupo total, cinco casos con hialinización de +++ se localizaron entre los 22 y 31 años de edad y tres casos entre los 42 y 63 años. La hialinización de ++ entre 22 y 45 años y de una cruz (+) presente pero en forma dispersa en todas las edades, lo que nos permite suponer que este cambio no es propiamente una consecuencia de la edad. En cuanto a la atrofia

de la epidemis, se observa una distribución dispersa para todas las edades y la intensidad que predomina es de + en 19 casos; cuatro casos con ++ y solo un caso con +++ en una paciente de 63 años de edad. Hubo un caso con epidemis normal, lo cual nos hace suponer también que esta manifestación no es necesariamente propia de la edad y que puede presentarse como consecuencia de la enfermedad.

Como hemos señalado en líneas anteriores en la Tabla 6, que corresponde a otras enfermedades del tejido conjuntivo; hubo hialinización de la demis (+++) en tres casos de lupus eritematoso sistémico y un caso con demis normal, lo cual puede explicarse por la participación inmunológica e inflamatoria importante con que cursan en esta entidad. El caso normal llama la atención, por no ser lo habitual en un paciente con 18 meses de evolución de su enfermedad. Sin embargo hay que recordar la afirmación de que "lo típico en el lupus es lo atípico" tanto en clínica como en otros parámetros.

En los dos pacientes de síndrome de Sjögren, la hialinización de la demis (+++) se localizó en el paciente que tenía 25 años de evolución de su artritis reumatoide, en tanto que la atrofia de la epidemis mostró similitud en ambos enfermos y que por ser de ++ se podría explicar por la cronicidad del padecimiento, el tratamiento recibido y la asociación de otro proceso inmune como es el complejo seco.

En el caso de síndrome de Shulman, no se tiene experiencia suficiente en este aspecto por el número limitado de casos que se han publicado, por lo que únicamente señalamos las alteraciones encontradas que fueron hialinización de +++ en la demis, y que será motivo de otra comunicación.

Al analizar estas alteraciones en pacientes con artritis reumatoide en que se aprecia

predominio de la hialinización en la demis, podemos hacer las siguientes consideraciones.

En primer término la artritis reumatoide es una enfermedad sistémica en cuya patogenia participan complejos antígeno-anticuerpo, que al depositarse en un órgano blanco desencadenan la secuencia de fenómenos característicos de la inflamación. Este depósito de complejos, al hacerse a niveles extraarticulares puede dar origen a las manifestaciones cutáneas que también son parte del cuadro global del padecimiento.

El origen exacto y la evolución de la hialinización se desconocen y habitualmente se describe en términos morfológicos. Algunas teorías intentan explicar su etiopatogenia. Una hipótesis relaciona la hialinización como proceso inevitable del envejecimiento, la cual no es aceptada totalmente en la actualidad (45). Otra la considera como un proceso degenerativo de los constituyentes de las paredes de los vasos, en el cual pueden intervenir procesos metabólicos, infecciosos e inmunológicos (46). Mc Kinney (45) ha formulado también su hipótesis en la cual señala que la hialinización parece provenir del flujo sanguíneo y que es iniciada por depósitos de fibrina a nivel del sitio de inflamación. Otros autores como Lendrum y colaboradores (48, 49) refieren que la fibrina depositada, por defecto en la fibrinolisis se transformará en una sustancia acelular semejante a la colágena que tiene la propiedad de unirse a los colorantes, y se refiere a ella como "seudocolágena" o hialinización.

Si recordamos la secuencia de fenómenos de la inflamación de la artritis reumatoide, apreciaremos que además del exudado endovascular rico en proteínas e inmunoglobulinas, aparece fibrinógeno, el cual se transforma en fibrina o variantes de la misma (polímeros de glucoproteína) que estimularán la proliferación de células me-

senquimatosas y de éstas, el fibroblasto, que es el tipo de célula predominante en el tejido conjuntivo y explicaría la hialinización consecutiva como ha sido demostrado en estudios de Vikhert, Kogoi y Chekareva (47) y que tal vez representa un proceso cicatrizal que quedó como remanente del evento inflamatorio.

En nuestro concepto, la hialinización es un proceso dinámico variable que depende de factores tales como duración e intensidad de la inflamación, presencia de enzimas proteolíticas, flujo sanguíneo y complejos antígeno-anticuerpo, por lo que no es fácil definirla, excepto para señalar que es un término genérico que abarca una variedad de entidades diferentes con propiedades similares de función.

En una enfermedad de evolución tan impredecible como la artritis reumatoide es difícil establecer una correlación neta entre el grado de actividad del padecimiento y el ataque funcional articular y otros parámetros (Tabla 7). Para no entrar en detalles prolijos basta señalar que en este estudio los grados de actividad del padecimiento y limitación funcional no guardan correlación con los otros parámetros de laboratorio (inmunológicos) e histopatológico (piel).

Inmunofluorescencia: el objetivo original del estudio, era tratar de encontrar alteraciones similares o depósito de complejos en la unión demoepidémica de pacientes con artritis reumatoide; que pudieran equipararse a los cambios conocidos en pacientes de lupus eritematoso sistémico, porque participa un mecanismo autoinmune en la patogenia de ambos padecimientos. De 25 pacientes estudiados con diagnóstico de artritis reumatoide clásica o definida, se encontró solo inmunofluorescencia positiva en dos casos que estaban recibiendo tratamiento con salicilatos para su control, y como

se señala en el capítulo de resultados, se trata de dos pacientes jóvenes en la segunda y tercera década de la vida, con tiempo de evolución diferentes (5 y 13 años, respectivamente), complemento hemolítico total normal y que tuvieron diferencias en cuanto al factor reumatoide, ya que una paciente presentó título de 1:640, y la otra no mostró la presencia de dicho factor. Esta última tuvo anticuerpos antinucleares positivos (1:4) y la primera no los mostró. En el estudio histológico, las dos mostraron hialinización de la dermis (+++) y atrofia de epidermis (+).

El patrón de inmunofluorescencia fue diferente para las dos pacientes. En el primer caso hubo un patrón granular fino en la dermis y en el segundo caso un patrón filiforme como se observa en la Figura 7.

La baja frecuencia de la positividad de inmunofluorescencia en piel en los dos pacientes de artritis reumatoide (2/25, 8 por 100) en nuestro estudio concuerda con lo señalado por Muijs van de Moer y Cats (26) de cuyo grupo de 25 pacientes estudiados, tres mostraron inmunofluorescencia débilmente positiva y en dos casos dudosa. En el estudio de Huber y Hijmans (27), de 65 casos estudiados, cinco mostraron inmunofluorescencia dudosamente positiva. Estos son los únicos trabajos que se ocuparon directamente de la inmunofluorescencia en la piel en artritis reumatoide, aunque existen varios estudios hechos en piel en lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis y otras dermatosis, en los cuales se han incluido pacientes de artritis reumatoide; investigados en la misma forma, y con resultados similares. Katsbeek y Cornane (25), Grossman (50), Callerami y Condemi, Percy y Smith (51), Burnham y Fine (21).

Los otros dos casos de inmunofluorescencia positiva, se presentaron en el grupo de otras enfermedades del tejido conjuntivo. Correspondieron a uno de dos casos de síndrome de Sjögren y a uno de cuatro casos de lupus eritematoso sistémico. En el

caso de la artritis reumatoide con síndrome de Sjögren (Figura 8) la inmunofluorescencia fue positiva y siguió un patrón filiforme difuso en dermis y a nivel perivascular, el cual se correlaciona con los datos de actividad inmunológica importante, como son factor reumatoide positivo en título de 1:5120 y complemento hemolítico total de 80 U que, como señalan Franco y Schur (36), Hunder y Mc Duffie (3), sugieren fijación de complejos inmunes, los cuales pueden depositarse a nivel articular o extraarticular; aunque la gran actividad inmunológica puede explicarse por las características intrínsecas del síndrome de Sjögren. Sin embargo a nivel de piel no se ha señalado depósito de inmunoglobulinas, y tomando en consideración que en la revisión sobre el tema sólo encontramos tres casos de síndrome de Sjögren, estudiados por Kalsbeek y Comane (25) en que hubo inmunofluorescencia negativa, podemos considerar que este hallazgo corresponde más a la artritis reumatoide que al propio síndrome señalado.

El otro caso de inmunofluorescencia positiva correspondió a una paciente de lupus eritematoso sistémico de 22 años de edad, con datos clínicos de actividad y participación renal, la cual fue confirmada durante su estancia hospitalaria por medio de biopsia renal percutánea, en que se apreció glomerulonefritis lúpica del tipo membrano-proliferativo focal. La inmunofluorescencia (Figura 9) mostró un patrón en "banda" homogéneo en la unión dermoepidérmica. Desde el punto de vista de inmunofluorescencia, este es el caso típico, por el patrón en banda homogénea que presenta, dato que fue señalado inicialmente por Burnham y colaboradores (12, 31) y casi en forma simultánea por Comane en 1964. Posteriormente varios investigadores han confirmado este hallazgo, con diversos patrones de inmunofluorescencia (Tan y Kunkel, 1966; Pohl y Tuffanelli, 1968; Percy y Smith, 1969; Kay y Tuffanelli, 1969; -

Burnham y Fine, 1971; Dantzig y col. 1975), (20, 51, 24, 54) quienes por inmunofluorescencia directa la han observado en 90 por 100 de los pacientes de lupus eritematoso sistémico y discoide cuando la biopsia se ha tomado de piel afectada, y presencia de dicho signo solamente en 50 a 60 por 100 de pacientes de la misma enfermedad cuando se ha hecho el estudio en piel no afectada, pero nunca lo han hallado en piel sana de pacientes de lupus discoide. La significación de esta prueba no se ha dilucidado aunque en el lupus eritematoso sistémico la mayoría de los autores tratan de correlacionarla con formas graves de nefropatía lúpica. Burnham y Fine (17) y Gilliam y col. (22) han establecido que la nefropatía lúpica es más común en pacientes con depósito de inmunoglobulinas en la unión democépica y que la inmunofluorescencia positiva en piel es una indicación de hacer biopsia renal, en tanto que Caperton y col. (52) en un estudio de 29 pacientes con lupus eritematoso sistémico, concluyeron que no existe relación entre inmunofluorescencia de piel y nefropatía lúpica. Comunicados más recientes parecen confirmar lo expuesto por Caperton y en nuestra serie de pacientes parece ocurrir el mismo fenómeno ya que los otros tres casos de LES, mostraron inmunofluorescencia negativa, en dos de los cuales se comprobó nefropatía lúpica por biopsia renal, siendo incluso uno de ellos, caso de necropsia. Por estas razones seguimos pensando que en estos casos de lupus eritematoso sistémico "lo típico es lo atípico" tanto en clínica como en laboratorio.

En los cuatro casos de inmunofluorescencia positiva, se señalan tres patrones diferentes: granular o puntiforme, filiforme y en banda homogénea, que corresponden a las variaciones morfológicas descritas por Burnham y Fine (51). Parece ser que estos diferentes patrones de inmunofluorescencia guardan relación con el tipo de lesión, pero no con la duración de la enfermedad. Fármacos como la cloroquina y prednisona pueden

tener un efecto inhibitorio en la inmunofluorescencia, pero sólo después de tiempo prolongado, esto es administración mayor de cuatro meses. El patrón granular se observa con mayor frecuencia en casos agudos y que muestran evolución ulterior dando patrones diferentes y que reflejan depósito progresivo de inmunoglobulinas a medida que las lesiones se hacen más crónicas, y representan diferencias cuantitativas más que cualitativas.

La explicación que se ha tratado de dar a estos depósitos de complejos es que en piel ocurre un proceso similar al del riñón, y hay difusión progresiva de estos complejos hacia la membrana basal de la epidermis, donde pueden ser atrapados.

En nuestro grupo de pacientes estudiados dichos cambios pueden explicarse en el sentido de que en la unión dermoepidérmica hay finas prolongaciones de las células basales de la epidermis que penetran en la dermis ya que por medio de microscopía electrónica se ha demostrado que corresponde a la membrana basal de las células epiteliales, en la cual se pueden depositar complejos circulantes y en consecuencia, exudado de proteínas plasmáticas con aumento en la cantidad de mucopolisacáridos, todo lo cual puede influir en el proceso metabólico y de síntesis de los fibroblastos.

En el grupo total de 37 pacientes intentamos establecer correlaciones cruzadas entre 11 variables presentes: Edad del paciente, tiempo de evolución del padecimiento, grado de actividad y limitación funcional, el hecho de recibir o no tratamiento, y en caso de recibirlo si fue a base de salicilatos, esteroides o mixto (corticosteroide más inmunosupresor), el título de factor reumatoide, nivel de complemento hemolítico total, título de anticuerpos antinucleares, presencia y magnitud de signos histopatológicos (básicamente atrofia y hialinización de piel) y la detección de complejos antígeno-

anticuerpo en unión dermoepidérmica por medio de inmunofluorescencia. Asimismo se contó con un pequeño grupo testigo de cinco personas para comparar al grupo global en relación con los 11 parámetros descritos, y que se caracterizó por no mostrar ninguna de las alteraciones correspondientes al grupo de pacientes en estudio.

CONCLUSIONES

Del presente trabajo se pueden hacer las siguientes conclusiones:

- 1) En la piel de artritis reumatoide hubo hialinización y atrofia de la dermis y epidemis en 96 por 100 de los casos estudiados, que podría relacionarse con la actividad inmunológica e inflamatoria del padecimiento.
- 2) La inmunofluorescencia en piel de artritis reumatoide, se encontró positiva en bajísimo porcentaje 8 por 100, por lo que no es de gran valor en el estudio del paciente con A.R.
- 3) No hubo correlación entre los cambios histopatológicos y de inmunofluorescencia, con los parámetros descritos.
- 4) En otras enfermedades del tejido conjuntivo, también hubo hialinización de la dermis, pero existen cambios en la basal de la epidemis que permiten distinguirla de los cambios observados en artritis reumatoide.
- 5) En otras enfermedades del tejido conjuntivo (lupus eritematoso sistémico) la inmunofluorescencia si parece servir como medio de diagnóstico y pronóstico.
- 6) En el grupo control de sujetos sanos, no se encontraron alteraciones en los parámetros de estudio.

RESUMEN

La piel es uno de los muchos órganos que pueden ser afectados por la artritis reumatoide, por ser un padecimiento de índole sistémica y que muestra predisposición por atacar las articulaciones.

Aunque si bien hay que reconocer que pocas veces afecta en forma manifiesta la piel. Sin embargo a pesar de que la muestra estudiada no es lo suficientemente grande como para llegar a conclusiones generales, podemos reiterar que la piel muestra alteraciones poco específicas pero significativas en la artritis reumatoide, como son atrofia y hialinización, y que en esta situación pueden obtenerse datos orientadores más bien de los estudios histopatológicos, que del estudio por inmunofluorescencia; que es más útil en otras enfermedades del tejido conjuntivo, como el lupus eritematoso sistémico.

BIBLIOGRAFIA

1. Pérez Tamayo, R.
Tres variaciones sobre la muerte y otros ensayos biomédicos.
La Prensa Médica Mexicana, 1974.
2. Rodnan, G.P. ed.
Primer on the Rheumatic Diseases. 7th ed.
JAMA Supplement, 224:662-812, 1973
3. Hollander, J.L., and McCarty, D.J.
Arthritis and allied conditions. 8th ed.
Philadelphia, Lea and Febiger, 1974.
4. Roitt, I.
Essential Immunology. 2nd ed.
Blackwell Scientific Publications. Oxford London Edinburgh Melbourne, 1974
5. Samter, M.
Immunological Diseases. 2nd. ed.
Little Brown and Co., Boston, 1971
6. Nathan J. Zvaifler
Rheumatoid synovitis. An extravascular Immune Complex Disease.
Arthritis Rheum 17:297-305, 1974.
7. Luthra, H. S., Mc Duffie, F.C., Hunder, G.G., and Samayoa, E.A.
Immune complexes in sera and synovial fluids of patients with rheumatoid
arthritis: Radioimmunoassay with monoclonal rheumatoid factor.
J. Clin. Invest. 56:458-466, 1975.
8. Natvig, J.E., Munthe, E., Mellbye, O.J., and Kass, E.
Studies on the immunopathology of rheumatoid arthritis.
Acta Path. Microbiol. Sect. A. Suppl. 248:145-151, 1974.
9. Koffler, D., Agnello, V., Thoburn, R., and Kunkel, H.G.
Systemic lupus erythematosus; Prototype of immune complex nephritis in man.
J. Exp. Med. 134:169-179, 1971.
10. Grishman, E., and Churg, J.
Ultrastructure of dermal lesions in systemic lupus erythematosus.
Laboratory Investigation 22:189-196, 1970.
11. Lampart, P. W., Oldstone, M.B. A.
Host immunoglobulin G and component deposits in the choroid plexus during
spontaneous immune complex disease.
Science 180:408-410, 1973

12. Hanson, V., Drexler, E., Kounreich, H.
Rheumatoid factor (antigammaglobulins) in children with focal sclerodema.
Pediatrics 53:945, 1974.
13. Whitaker, J. N., and Engel, W. K.
Vascular deposits of immunoglobulin and complement in idiopathic inflammatory myopathy.
N. Engl. J. Med. 286:333, 1972
14. Peronetto, F., and Strauss, L.
Immunocytochemical observations in periarteritis nodosa.
Ann. Intern. Med. 56: 209, 1962.
15. Ellis, F.A., and Bundick, W.R.
Histology of lupus erythematosus.
Arch. Derm. 70:311-324, 1954
16. Lever, W. F.
Histopathology of the skin. 3d ed.
J. B. Lippincott Company Philadelphia 1961.
17. Burnham, T.K., Neblett, T.R., and Fine, G.
The application of the fluorescent antibody technic to the investigation of lupus erythematosus and various dermatoses.
J. Invest. Dermat. 41:451-456, 1963
18. Comane, R. H.
"Bound" globulin in the skin of patient with chronic discoid lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus.
Lancet 1:534, 1964.
19. Tuffanelli, D.L., Kay, D., Fukuyama, K.
Dermal-epidermal junction in lupus erythematosus.
Arch. Derm. 99:652-662, 1969
20. Tan, E.M., and Kunkel, H.G.
An immunofluorescent study of the skin lesions in systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum. 9:37-46, 1966
21. Burnham, T.K., Fine, G.
The immunofluorescent "band" test for lupus erythematosus: III. Employing clinically normal skin.
Arch. Derm. 103:24-32, 1971
22. Gilliam, J. N., Cheatum, D.E., Hurd, E.R., et al.
Immunoglobulin in clinically uninvolved skin in lupus erythematosus. A association with renal disease.
J. Clin. Invest. 53:1434-1440, 1974

23. Raskin, Jean
Fluorescent antibody studies of certain dermatoses.
Arch. Derm. 89:569-578, 1964.
24. Dantzig, P. I., Mauro, J., Rayhanzadeh, S., and Rudofsky, U.H.
The significance of a positive cutaneous.
Brit. J. Dermatol. 93:531-537, 1975
25. Kalsbeek, G.L., and Cornane, R.H.
The occurrence of immunoglobulins in the Dermo-epidermal junction of the skin
in lupus erythematosus and related syndromes.
Dermatologica 135:205-215, 1967.
26. Muijs van de Moer, W.W., and Cats, A.
Immunofluorescence of the skin in patients with Rheumatoid Arthritis.
Dermatologica 134:351, 1967
27. Huber, O., and Hijmans, W.
Immunofluorescence on skin biopsies from patients with Rheumatoid Arthritis.
Rheumatoid Arthritis: Pathogenetic mechanisms and consequences in therapeutics.
(International Symposium on Rheumatoid Arthritis, Basel 1971) Edited by W.
Müller H-G Horwerth, K. Fehr. New York, Academic Press 1971, pp. 429-432.
28. Larsson, O. and Lithner, F.
Acta Med. Scand. 192:13-19, 1972
29. Tannebaum, H., Pinkus, G.S., Anderson, L.G., and Schur, P.H.
Immunologic characterization of the mononuclear cell infiltrates in rheumatoid
synovia, in rheumatoid nodule, and lip biopsies from patients with Sjögren's
syndrome.
Arthritis Rheum. 18:305-314, 1975.
30. Schroeter, A.L., Copeman, P. W., Jordon, R.E., et al.
Immunofluorescence of cutaneous vasculitis associated with systemic disease.
Arch. Derm. 104:254-259, 1971
31. Rebhun, J., Sawisral, K. and Horn, B.G.
Binding of anti-human immunoglobulins to human epidermal cells.
Annals of Allergy 34:305-308, 1975
32. Wierchowicki, M., Quismorio, F.P., and Friou, G.J.
Immunoglobulin deposits in skin in systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum. 18:77-82, 1975
33. Anuario de actualización en Medicina. I.M.S.S. Fascículo 21, Reumatología
vol. 7, 1975

34. Burgos, V.R.
Frecuencia de las enfermedades reumáticas en la Consulta Externa del Servicio de Reumatología del Hospital General de México, S.S.A. durante el período 1969-1975. Tesis Servicio Social, 1976
35. Robles Gil, J.
Actualidades en Reumatología
1a. ed. Interamericana, S.A. México 1964
36. Franco, A. E., Schur, P. H.
Hypocomplementemia in rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum. 14:231-238, 1971.
37. Hunder, G.G., Mc Duffie, F.C.
Hypocomplementemia in rheumatoid arthritis.
Am. J. Med. 54:461-471, 1973.
38. Quismorio, F.P., Bland, S.L. and Friou, G.J.
Autoimmunity in thermal injury occurrence of rheumatoid factors, antinuclear antibodies and antiepithelial antibodies.
Clin. Exp. Immunol 8:701-711, 1971
39. Friou, G.J., and Quismorio, F.P.
The LE cell factor and antinuclear antibodies, in Cohen A.S. (ed).
Laboratory Diagnostic Procedures in the Rheumatic Diseases. 2nd. ed. Little Brown and Company Boston, 1975.
40. Talal, N., Sylvester, R. A., Daniels, T.E., et al.
T and B lymphocytes in peripheral blood and tissue lesions in Sjogren's syndrome.
J. Clin. Invest. 53:180-189, 1974
41. Cummings, N. A., Schall, G.L., Asofsky, R. et al.
Sjogren's syndrome newer aspects of research, diagnosis and therapy.
Ann. Intern. Med. 75:937-950, 1971
42. Landry, M., and Sams, W.M., Jr.
Systemic lupus erythematosus: Studies of the antibodies bound to skin.
J. Clin. Invest. 52:1871-1880, 1973
43. Caperton, E.M., Hathaway, D.E., and Döhner, L.P.
Morphea, fasciitis, and scleroderma with eosinophilia: A broad spectrum of disease.
ARA Abstracts. *Arthritis Rheum* 19:792, 1976.
44. Rodnan, G.P., Di Bartolomeo, A., and Medsger, T.A., Jr.
Eosinophilic fasciitis. Report of six cases of a newly recognized scleroderma-like syndrome.
ARA Abstracts. *Arthritis Rheum* 18:525, 1975

45. Mc Kinney, B.
The pathogenesis of hyaline arteriosclerosis.
J. Path. Bact. 83:449-454, 1962
46. Gitlin, D., Craig, J. M., and Janeway, C. A.
Studies on the nature of fibrinoid in the collagen diseases.
Amer. J. Path. 33:55-78, 1957.
47. Vikhert, A. M., Kogoi, T. F. and Chekareva, G. A.
On the fate of homologous fibrin on serous membranes.
Arch. Path. 24:60-66, 1962
48. Lendrum, A. C., Fraser, D. S., Slidders, W., and Henderson, R.
Studies on the character and staining of fibrin.
J. Clin. Path. 15:401-413, 1962
49. Muirhead, E. E., Booth, E., and Montgomery
Derivation of certain forms of "fibrinoid" from smooth muscle.
Arch. Path. 63:213-228, 1957.
50. Grossman, J., Callerame, M. L., and Condemi, J. J.
Skin immunofluorescence studies on lupus erythematosus and other antinuclear-anti-
body positive diseases.
Ann. Intern. Med. 80:496-500, 1974
51. Percy, J. S., and Smyth, C. J.
The immunofluorescent skin test in systemic lupus erythematosus .
JAMA 208:485-488, 1969
52. Burnham, T. K., Fine, G.
The immunofluorescent "band" test for lupus erythematosus: I. Morphologic variations
of the band of localized immunoglobulins at the dermal-epidermal junction in
lupus erythematosus.
Arch. Derm. 99:413-420, 1969
53. Caperton, E. M., Bean, S. F., and Dick, F. R.
Immunofluorescent skin test in systemic lupus erythematosus; Lack of relationship
with renal disease.
JAMA 222:935-937, 1972
54. Pohl, E. L., Tuffanelli, D. L.
Immunoglobulins in cutaneous lupus erythematosus.
Arch. Dermatol 97:520-526, 1968.
55. Comane, R. H., Szabo, E., and Hauge, L. S.
Immunofluorescence of the skin. The interpretation of the staining of blood vessels
and connective tissue aided by new techniques.
Brit. J. Der. 82, supplement 5:26-41, 1970.

56. Hijmans, W., Schuit, H.R., and Klein, F.
An immunofluorescence procedure for the detection of intracellular immunoglobulins.
Clin. Exp. Immunol. 4:457-472, 1969
57. McCluskey, P. W., Oldstone, M.B.A.
Host immunoglobulin G and component deposits in the choroid plexus during spontaneous immune complex disease.
Science 180:408-410, 1973
58. Pierce, G.B. Jr, Midgeley, A. R. Jr., and Ram, J. S.
The histogenesis of basement membranes.
J. Exp. Med. 117:339-348, 1963.