

208 / 1237

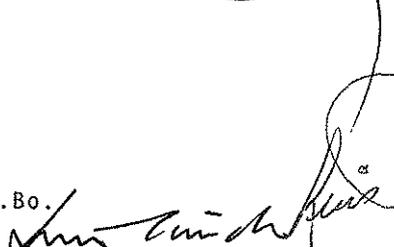
SISTEMA NACIONAL PARA EL DESARROLLO INTEGRAL DE LA FAMILIA
HOSPITAL DEL NIÑO

MANIFESTACIONES EXTRA ARTICULARES DE LA ARTRITIS
REUMATOIDE JUVENIL

T E S I S

QUE PRESENTA: DRA. MERCEDES MACIAS PARRA
PARA OBTENER: TITULO COMO ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

~~ASESOR~~
DR. ABEL TORO PEREZ.,
SERVICIO DE INMUNOLOGIA

Vo.Bo. 
DR. LUIS CAÑEDO DORANTES.,
JEFE DEPTO. INV. CLINICA
HOSPITAL DEL NIÑO D.I.F.

Vo.Bo. 
DR. IGNACIO MENDEZ RAMIREZ.,
ASESOR DEPTO. INV. CLINICA
HOSPITAL DEL NIÑO D.I.F.


2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

A MIS PADRES Y ABUELITA
CON CARINO Y AGRADECIMIENTO.

AL DR. ABEL TORO PEREZ
POR SUS ENSEÑANZAS Y DIRECCION.

A TODAS LAS PERSONAS QUE DE
UNA U OTRA FORMA HICIERON -
POSIBLE LA ELABORACION DE -
ESTE TRABAJO. GRACIAS.

I N D I C E:

	PAGS.:
INTRODUCCION	1 - 11
MATERIAL Y METODOS	12 - 18
RESULTADOS	19 - 50
DISCUSION	51 - 68
CONCLUSIONES	69 - 72

ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL

DEFINICION:

La Artritis Reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica generalizada, que afecta principalmente las articulaciones.

ANTECEDENTES HISTORICOS:

La Artritis Reumatoide es una entidad nosológica que se ha reportado en todo el mundo*.

Si bien descripciones indudables de la Artritis Reumatoide nos llegan a partir del siglo XIX (62) - existe información aislada que hace suponer que la Artritis Reumatoide existió desde las etapas más remotas de la antigüedad (26 - 62). En efecto en el Papiro de Ebers (1550 a. c.) (62),

* En Africa, que hasta hace poco se consideraba libre de este padecimiento; estudios efectuados en la población de Xhosa (52), muestran una incidencia de Artritis Reumatoide de 0.68% en pacientes mayores de 18 años, y de 1.6% con diagnóstico de Artritis Reumatoide probable, lo que concuerda con los hallazgos en el estudio del área de Tswana en Sud Africa; los cuales sin embargo, contrastan con una mayor incidencia reportada en la población de las áreas urbanas en Europa (7).

se da la descripción de un padecimiento poliarticular que se trataba con unguentos y se mejoraba con la exposición al sol. Son también de gran interés las descripciones de Hipócrates de Cos (siglo V a. c.) (2 6), y las de Sorano de Efeso en el siglo II a. c. (6 2).

Una de las descripciones más detalladas que hemos encontrado en la literatura es la de Michael Psellus (19), que en el siglo XI d. c., al relatar la enfermedad de Constantino XI, emperador de Bizancio dice: "sus músculos y ligamentos quedaron fuera de lugar, y sus piernas dejaron de trabajar en armonía, con pérdida del equilibrio en general, y con desarrollo de un agotamiento nervioso. Sufrí al ver sus dedos, que habían sido tan bellamente formados, estando completamente alterados de su forma natural".

Sydenham en el siglo XVI d. c., describe hechos importantes de la Artritis Reumatoide bajo el título de Reumatismo (59), y en clara referencia a éste padecimiento, señala que: "Dura por meses y años, y después de atormentar al paciente a través de su vida miserable con episodios intermitentes de violencia variable, puede conducirlo a la invalidez". Describe también todas las deformaciones que pueden sufrir los dedos.

Hasta el siglo XIX no existía un concepto claro de los diferentes tipos de reumatismo; habitualmente las descripciones entremezclaban la información de diferentes entidades clínicas.

Esta falta de definición de la Artritis Reumatoide perduró por siglos. En efecto hasta 1776 solamente se distinguían la Gota y el Reumatismo, el que podía ser agudo y corresponder a la Fiebre Reumática, o crónico con datos sugestivos a Artritis Reumatoide (59).

Es en Agosto de 1800, en la Tesis de Agustín Landre Beauvais (63), que se describe un cuadro clínico que - llama Gota Asténica Primaria, y que por los datos que menciona corresponde totalmente a la Artritis Reumatoide.

Sin embargo, no fué sino hasta 1859 que Sir Alfred Baring Garrod (62), acuñó el término de Artritis Reumatoide, pero aún con gran confusión con la Gota; y fué su hijo Archivald Garrod, quien en 1890 hizo una descripción magistral del cuadro clínico de la Artritis Reumatoide, pero aún así, no la diferencio claramente de la gota.

No obstante estos progresos; durante años persistió una idea muy confusa del proceso reumatoideó. Aún en - 1933 el Dr. Russel Cecil (59) engloba a la Artritis Reumatoide dentro de los padecimientos de origen infeccioso, incluyendo además a la Fiebre Reumática. La consecuencia de ello fué que dentro de las

recomendaciones del tratamiento estaban: la eliminación de las fuentes de infección (dientes, amígdalas, etc.); además de dietas apropiadas, así como la administración de hierro, arsénico, salicilatos, extractos tiroideos, tímicos, analgésicos, vacuna tifoídica, aplicación intravenosa de histamina, neosalvarsan, azufre y medidas locales como inmovilizaciones y otros recursos terapéuticos.

Este manejo lo resumió Cecil (59) en su alfabeto que se inicia con la letra A (aspirina) B (veneno de abeja), C (clima), D (Diatermia), E (ejercicio), F (terapia febril) G (sales de oro), H (hidroterapia), I (hierro), J (cirugía articular), K, L (dieta hipocalórica), M (masaje), N (neo-salvarsan), - O (ortopedia), P (psicoterapia), Q (métodos cuestionables), R (reposo), S (sulfuro), T (transfusiones), U (luz ultravioleta), V - vacunas y vitaminas), W (regulación del peso), X (radioterapia), Y (iodoxil), Z (sin tratamiento).

En 1934, se fundó la Sociedad Americana de Reumatología (59), realizándose su primer congreso con la presentación de 11 artículos, de los cuales "se leerían 3, si el tiempo lo permitía". Ya en 1935, en "Principles and Practice of Medicine" de Osler, clasifica a la Artritis Reumatoide y a la osteoartritis dentro de las Artritis Deformantes.

La identificación de un padecimiento similar en niños se realizó aún mas recientemente, pues si bien, en 1864 Cornil (16, 28), informó de la existencia de un padecimiento reumático que se presentaba durante la infancia, ésta información no tuvo mucha difusión. En 1891 Diamantberger (16), reporta la presencia de un padecimiento reumático que se presentaba durante los primeros años de la vida, y el cual podía tener un curso agudo y acompañarse de fiebre. Sin embargo fue la descripción de George Frederick Still (65), en 1897, la que tuvo mayor difusión, ya que hizo una excelente descripción del padecimiento que ahora conocemos como Artritis Reumatoide Juvenil.

En efecto Still describió 19 casos, 16 de los cuales tenían un cuadro similar a la Artritis Reumatoide del adulto, 12 pacientes presentaban fiebre elevada, linfadenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia, y pericarditis conjunto de signos y síntomas que se conoció por mucho tiempo como "Enfermedad de Still"; y un caso de artritis similar a las secuelas de fiebre reumática.

Estas divergencias entre el cuadro clínico de la Artritis Reumatoide del adulto y la Artritis Reumatoide Juvenil, hicieron que se considerara a ésta como una entidad clínica diferente a la del adulto; situación que los estudios poste-

riores aclararían.

En 1931 Cecil y colaboradores (70) iniciaron una verdadera explosión en la investigación de la Artritis Reumatoide, al reportar la presencia de una sustancia en el suero de pacientes adultos con Artritis Reumatoide, que se denominó "FACTOR REUMATOIDE".

En 1949 Waller (64) informó que se podía demostrar este Factor Reumatoide por la aglutinación de glóbulos rojos de carnero sensibilizados con anticuerpos antieritrocito, en contacto con el suero del paciente.

Hollander (32) incrementó enormemente el interés por el Factor Reumatoide, al señalar que complejos inmunes similares ocurren en la articulación de los enfermos con Artritis Reumatoide, y que conducen a la liberación de sustancias lisosomales que lesionan los tejidos.

En 1963 Christian (64), señala la posibilidad de que la producción del "Factor Reumatoide" sea secundaria a una estimulación inmunológica, infección crónica o proceso inflamatorio.

Todavía en 1974 B.H. Park y R.A. Good (55) incluyen a la Artritis Reumatoide entre las enfermedades de la colágena: concepto un tanto impreciso. En 1976 R.W. Foot y -

Light, y C.D. Christian (40), gracias a los avánces logrados en el estudio de su mecanismo etiopatogénico, identifican ya a la Artritis Reumatoide como un padecimiento inmunológico, en el que intervienen básicamente complejos inmunes.

Para llegar a esta conclusión, ha sido de gran trascendencia la demostración de que el Factor Reumatoide más importante está constituido por moléculas de IgG, que está presente en todos los casos de Artritis Reumatoide, incluso en la Artritis Reumatoide Juvenil.

R.M. Poper y colaboradores (56), estudiaron a la IgG como Factor Reumatoide, y las bases moleculares de su asociación, y señalan las características de los dímeros IgGFR/IgGFR en el cual una misma molécula actúa como antígeno, y como anticuerpo, con una constante de asociación de 10^{10} l/mola, que es el doble de la simple asociación entre una molécula de IgGFR y una molécula de IgG sin características de factor Reumatoide.

Estos estudios han permitido aclarar el porqué el Factor Reumatoide es negativo en aproximadamente el 20% de los pacientes con Artritis Reumatoide del adulto, y en el 80% de los casos con Artritis Reumatoide Juvenil. Ya que la técnica para su demostración (prueba de Singer y Plotz, y la prueba de fijación de Latex) (18), detecta exclusivamente Factor Reumatoide con molécula IgM, y no Factor Reumatoide con molécula de IgG.

Ya con los estudios pre-citados, fue posible demostrar que los complejos inmunes más lesivos constituidos por Factor Reumatoide IgG están presentes en los pacientes con Artritis Reumatoide del adulto sero positivos y sero negativos, y en el suero de los niños con Artritis Reumatoide Juvenil sero positivos y también los sero negativos. Como los estudios realizados permiten relacionar las alteraciones articulares y vasculitis con la presencia de estos complejos inmunes, se piensa en la actualidad que la Artritis Reumatoide Juvenil tiene un mecanismo patogénico similar al de la Artritis Reumatoide del adulto, con algunas características clínicas que le confieren ciertas particularidades.

Dentro de los avánces mas recientes y trascendentales destaca el estudio de las crioglobulinas de N. J. Zvaifler y colaboradores (73), quienes han demostrado la presencia frecuente de crioglobulinas en pacientes con Artritis Reumatoide.

Estas crioglobulinas estan integradas por inmunoglobulinas con función de Factor Reumatoide, lo que implica que son complejos inmunes circulantes de Factor Reumatoide que polimeriza a bajas temperaturas.

Siendo de gran importancia la investigación de complejos inmunes en la Artritis Reumatoide; se han

efectuado múltiples trabajos tendientes a encontrar un método que permita demostrar su presencia y valorar su magnitud.

Desafortunadamente los diversos procedimientos publicados han presentado algunos inconvenientes que no los hacen viables para su aplicación rutinaria. Quizas el obstaculo mayor lo constituye la característica de que estos complejos inmunes tienen una constante de asociación doble .

Existe la esperanza de que los trabajos de Miescher y colaboradores (76) quienes investigan los complejos inmunes determinando un producto metabólico derivado del C3; esto es el C3d, permite la detección de la Artritis Reumatoide Juvenil con cierta facilidad.

CLASIFICACION:

Se han tratado de identificar varios tipos de Artritis Reumatoide Juvenil basados en las diferentes manifestaciones clínicas del padecimiento.

De las clasificaciones propuestas, nos parece que la más pragmática es la del Calabro y colaboradores (15), quienes describen tres variedades: 1. - La forma Aguda Febril, 2. - La forma Poliarticular, y 3. - La forma Oligoarticular.

1. - La forma Aguda Febril que se observa en los niños de 0 a 5 años con una incidencia similar entre los 2 sexos, presenta

fiebre elevada, y poliartralgias en grado variable.

2. - La Forma Poliarticular se manifiesta con fiebre ligera, poliartralgias y deformidades importantes, con una mayor incidencia en el sexo masculino.
3. - Finalmente la forma Oligoarticular; que afecta de una a cuatro articulaciones, es poco dolorosa, se asocia frecuentemente a iridociclitis, y tiene una mayor incidencia en el sexo masculino.

Esta clasificación así como la de B. J. - Grossman (28), nos parecen bien fundamentadas, pues están basadas en el análisis de un gran número de pacientes. Sin embargo, la perspectiva para la clasificación de las variedades clínicas ha recibido un cambio trascendente, gracias a los avances en el estudio de la correlación que existe entre los antígenos de histocompatibilidad y la Artritis Reumatoide lo que proporciona una base más sólida para dicha clasificación. En efecto este sistema de antígenos de histocompatibilidad conocido en el humano como "HLA", constituye un marcador genético de gran importancia ya que un grupo de enfermedades muestran una asociación significativa con estos sistemas. Un ejemplo de gran importancia es la evidente asociación de Espondilitis Anquilosante y el antígeno HLA- B27 (60), que ha despertado un vivo interés en investigar si existe algún antígeno asociado a la Artritis Reumatoide Juvenil. Los resultados inicia-

les fueron contradictorios, hasta que el grupo de Terasaki y colaboradores (25) clasificaron a los pacientes en 2 grupos, uno con Artritis Reumatoide Juvenil Oligoarticular, y otro grupo con Artritis Reumatoide Juvenil Poliarticular. En el primer grupo el antígeno HLA- B27 tuvo una frecuencia de 61% (p - 0.0001). Estos pacientes desarrollaron posteriormente Espondilitis Anquilosante (2) . El grupo de Artritis Reumatoide Poliarticular se encontró asociado al Antígeno HLA-DW3, en el 64 % de los casos (p - 0.001).

Esto es altamente sugestivo de que el estudio del sistema antigénico HLA permitirá una clasificación más adecuada de los pacientes con Artritis Reumatoide Juvenil; con la consecuente repercusión en el pronóstico y tratamiento temprano.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron en forma retrospectiva 50 expedientes clínicos de pacientes hospitalizados, en su mayoría en el Servicio de Inmunología del Hospital del Niño D. I. F. (Institución que acepta pacientes de 0 a 18 años), durante el período comprendido entre enero de 1971 y diciembre de 1977, con el diagnóstico Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ).

Para establecer éste diagnóstico, se empleó una modificación de los "criterios diagnósticos" propuestos por Grokes (16), al cual agregamos algunos parámetros que consideramos útiles.

1. - Presencia de artralgiyas y / o artritis (monoarticular o poliarticular) de más de 6 semanas de evolución, acompañadas de cualquiera de las siguientes alteraciones:

- & Iritis
- & Hiperpigmentación
- & Lesiones purpúricas
- Exantema
- Vasculitis palmar o plantar
- & Nódulos subcutáneos
- Deformación articular
- Hipotrofia muscular
- Fiebre

Ataque al estado general

Debilidad

Pérdida de peso

Miocarditis

Pericarditis

& Valvulitis

Hepatomegalia

Esplenomegalia

Anemia;

Leucocitosis

& Leucopenia

Sedimentación globular acelerada

& Títulos elevados de factor reumatoide.

Exclusión de otras patologías principalmente infecciosas, parasitarias neoplásicas, hematológicas, metabólicas, y otros padecimientos inmunológicos como causa de la sintomatología anterior.

Los pacientes fueron clasificados en 2 grupos (25): grupo 1; pacientes con artritis reumatoide juvenil variedad oligoarticular, que incluye los casos con afección de 1 a 5 articulaciones. Grupo 2; pacientes con artritis reumatoide juvenil variedad poliarticular, con afección de más de 5 articulaciones y/o manifestaciones sistémicas.

La alteración articular fué clasificada en 4 grados, dependiendo de la severidad de la lesión, de acuerdo a los datos obtenidos en la valoración de los pacientes por el Servicio de Medicina Física, y el estudio radiográfico de las diferentes articulaciones (30 47).

- GRADO I : Poliartralgias y flogosis ligeras.
- GRADO II: Flogosis con limitación de los arcos de movilidad.
- GRADO III: Flogosis y anquilosis de las articulaciones afectadas.
- GRADO IV: Destrucción de las estructuras de la articulación y subluxación.

Las manifestaciones extraarticulares, dependiendo del órgano afectado, fueron valoradas por los diferentes servicios de Especialidades.

La hepatomegalia y la esplenomegalia fueron determinadas clínicamente por medición en centímetros por debajo del borde costal.

Se emplearon las edades pediátricas para distribuir a los pacientes en grupos de acuerdo a su edad:

- 0 a 1 mes:1 Recien nacidos.
- 1 mes a 1 año inclusive: Lactante menor
- 1 año a 2 años inclusive: Lactante mayor
- 2 años a 5 años inclusive: Preescolar

5 años a 10 años inclusive:	Escolar
10 años a 18 años inclusive	Adolescente

Todos los pacientes fueron sometidos a los siguientes exámenes: Biometría Hemática realizada en el autoanalizador utilizando el sistema 7A-SMA, por el método de conductancia para la determinación del hematocrito (36, 54) y por colorímetro por medio del reactivo de Drabkin para la obtención de la cifra de hemoglobina, (standar methods of clinical chemistry, vol II pag 52, New York academic press, 1958), los niveles de leucocitos por medio del reactivo dicetrimida (manual de proced. Tecnnicoon), la cuenta diferencial se efectuó en el laboratorio de Hematología.

Se consideró anemia a la cifra de hemoglobina menor de 10 gramos % leucocitosis con cifras mayores de 10, 000 leucocitos por milímetro cúbico, leucopenía niveles menores de 4, 700 leucocitos por milímetro cúbico, la neutrofilia y neutropenia se valoró en relación a los neutrófilos absolutos.

Las cifras de uréa y creatinina sérica fueron determinadas en el autoanalizador por medio de 2 aparatos bicañales (AA-1) con el método de D. A. M. (46) para la obtención de la uréa, y el método de Jaffe (22) para determinar los niveles de creatinina.

Los exámenes generales de orina se practicaron en el laboratorio de Nefrología.

En 15 pacientes se efectuaron pruebas de funcionamiento hepático. Las transaminasas glutámico oxalacética y glutámico pirúvica se determinaron en el laboratorio de bioquímica por el método cinético U-B. La fosfatasa alcalina fue cuantificada en miliunidades Bodanski.

Las bilirrubinas I y D determinaron en el autoanalizador en otro aparato bicanal A-A-I por el método de Jendrasick y Groof (Method No. N-95 I / II July 1976) para las BT y B ambos por colorimetría. La bilirrubina indirecta se obtuvo por diferencia matemática.

Se practicaron 39 estudios electroencefalográficos con 2 electroencefalógrafos de la casa Elema Shonander de 8 canales. Se utilizó el sistema 10-20 para la colocación de los electrodos. Los estudios se practicaron durante la vigilia con los ojos cerrados, en reposo psicomotor bajo activaciones fónicas e hiperquinética.

Los registros fueron interpretados sin el conocimiento de la patología, siguiendo las recomendaciones de Backford y Klass. La diferencia estadística en relación al sexo de los pacientes con E.E.G. anormales se determino mediante la prueba de X².

En todos los pacientes se efectuaron estudios electrocardiográficos, empleando un aparato de 6 canales ----

Mimiograf 81 Elema Shonander. Se tomaron 3 derivaciones standard, e unipolares de los miembros inferiores y 8 precordiales. Las derivaciones de los miembros con calibración de 1 mV - 10 mm, y las precordiales con calibración de 1 mV - 5 mm. Todos los estudios fueron interpretados en el servicio de Electrocardiografía.

En todos los pacientes se tomaron radiografías de tórax y de las articulaciones afectadas; en 5 casos se practicó urografía excretora y en 1 paciente "transito intestinal", los estudios fueron interpretados por el Servicio de Radiología.

En el Laboratorio de Inmunología se practicaron los siguientes exámenes a todos los pacientes: títulos de factor reumatóide con la técnica de Singer y Plotz (18) a 37 y a 4 grados centígrados, considerando anormales los títulos mayores de 1:20. - el nivel de complemento total sérico se determinó por el método de Kent y Fife (35), se tomaron como valores normales las cifras de 200 - 50 unidades. Las inmunoglobulinas se cuantificaron por la técnica de Mancini y colaboradores (45). En base a que los valores normales de las 3 clases de inmunoglobulinas, presentan una amplia variación en las diferentes edades, para valorar el incremento o la disminución de estos elementos, se tomó como base de diferencia de los valores límites inferiores o superiores en relación a los grupos controles normales+ o - una desviación standard.

Los anticuerpos antinucleares fueron determinados por inmunofluorescencia y fijación de complemento, los anticuerpos anti DNA Nativo y desnaturalizado se determinaron por contrainmunolectroforesis, los niveles de crioglobulinas se midieron por el método de Weissman y Zvaifler (72) considerandose como niveles anormales las cifras mayores de 20 microgramos por mililitro.

Para determinar la significación estadística de la diferencia entre los valores de IgG, crioglobulinas y Factor Reumatóide en pacientes con manifestaciones extraarticulares y en los casos sin complicaciones extraarticulares, se utilizó la prueba de la "t" de Student.

RESULTADOS

CLASIFICACION DE LOS PACIENTES CON A. R. J.

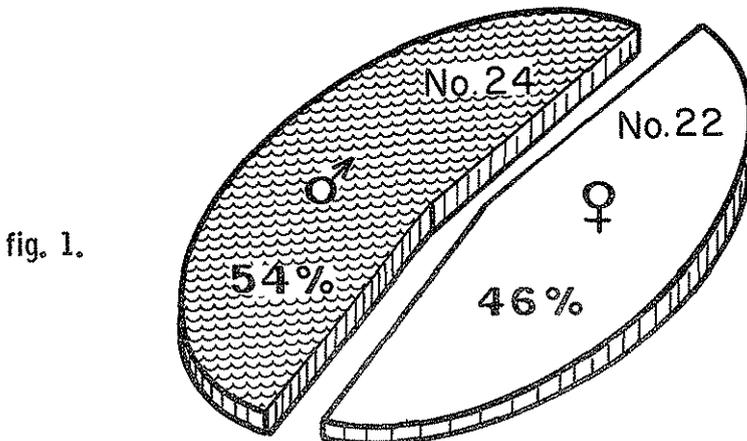
De los 50 pacientes con el diagnóstico de Artritis Reumatoide juvenil, 48 casos correspondieron a la variedad poliarticular y 2 pacientes mostraron características de la forma Oligoarticular.

SEXO: En la fig. No. 1 se muestra la distribución por sexo de las diferentes variedades de A. R. J., no encontrándose diferencia significativa en cuanto al sexo en la variedad poliarticular. Los 2 casos de la forma oligoarticular correspondieron al sexo masculino.

Para la valoración de éste dato debe de tenerse en cuenta que los pacientes estudiados proceden de una población en la que la relación del sexo masculino con respecto al femenino es de 1:1,08.

A. R. J.

DISTRIBUCION SEGUN LOS DIFERENTES SEXOS



En la gráfica No. 2 se muestra la edad de inicio del padecimiento, y llama la atención que en el 10 % de los pacientes la Artritis Reumatoide Juvenil se inicio antes del primer año de edad con un promedio de 6 años y un rango entre 8 horas y 14 años.

EDAD DE INICIO DEL PADECIMIENTO

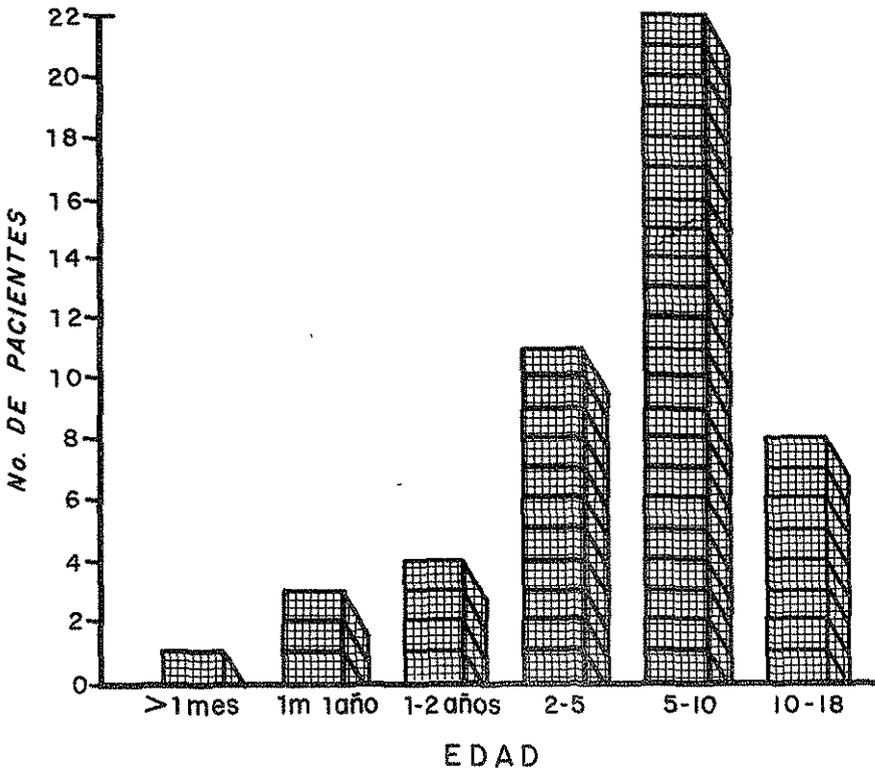
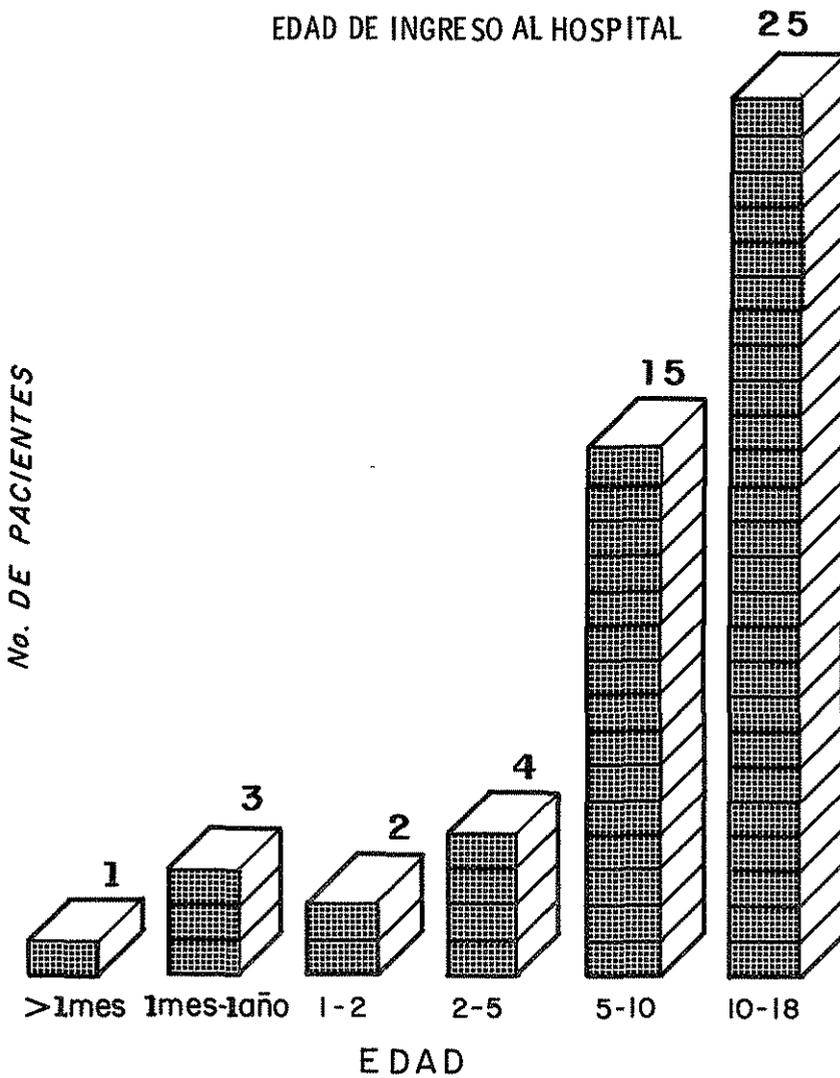


Gráfico No 2

En la gráfica No. 3 se muestran las diferentes edades de ingreso al Hospital, con un promedio de edad de 9.5 años, observándose que el 50% de los ingresos se presentaron entre los 10 y los 18 años



Gráfica No 3

ETIOLOGIA	NO. CASOS
DERMATOMIOSITIS	1
HEPATITIS CRONICA	1
<u>NEOPLASICAS</u>	
S. MIELOPROLIFERATIVO	2
LINFOMA	3
TUMORACION ABDOMINAL	1
<u>ENFERMEDADES METABOLICAS</u>	
ENFERMEDAD DE GAUCHER	1
ALKAPTONURIA	1
ENFERMEDAD DE FABER	1

MANIFESTACIONES ARTICULARES

En los dos casos de ARJ de la variedad oligoarticular, se encontró afección de tobillo y rodilla de una extremidad, y en uno de los pacientes se produjo anquilosis de las articulaciones afectadas. uno de los casos curso con uveitis y neutropenia cíclica.

La distribución de los niños en la forma poliarticular se muestra en el cuadro no. 5 de acuerdo con la magnitud de la afección articular.

GRADO DE AFECCION ARTICULAR

GRADO	RODILLA	ARTIC. MUÑECA	TOBILLOS	MTCF e INF.
I	16	10	15	17
II	4	1	2	
III	4	8	3	2
IV	6	9	7	7
TOTAL	30	28	27	26

GRADO	COLUMN. CERVICAL	C. O/ F	ARTIC. CODOS	C. D/L	A. MTF
I	6	3	4		
II	2	2		1	
III	5	3	1	1	1
IV	3	3	1	2	3
TOTAL	16	11	6	4	4

GRADO	TEMPOROMAXILAR	LARINGE
I	I	

En la figura número 6 se muestra la frecuencia de afección de las diferentes articulaciones, siendo más frecuente a nivel de rodillas, articulaciones de muñeca y tobillos

ARTICULACIONES AFECTADAS

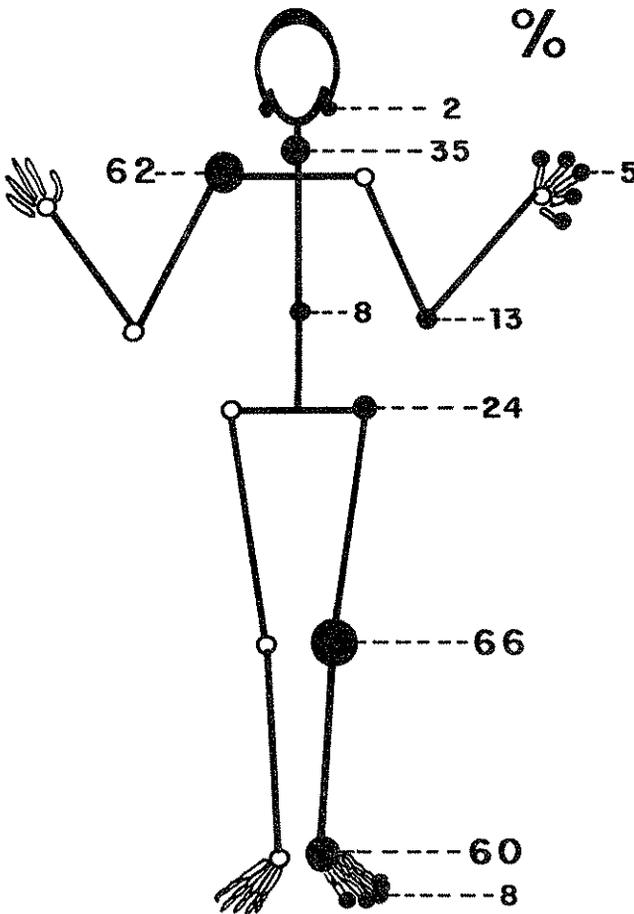


fig. no. 6

MANIFESTACIONES EXTRA-ARTICULARES

De los 48 pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide Juvenil de la variedad poliarticular, 36 casos (75%) presentaron manifestaciones extra-articulares. En la gráfica No. 7 se muestra la frecuencia de los diferentes órganos afectados, encontrándose una mayor incidencia a nivel de piel y aparato respiratorio.

· PIEL:	47 %
· S.N.C.	16%
· OJOS:	4 %
· GANGLIOS:	27 %
· PULMONES:	31 %
· CORAZON:	10 %
· RIÑONES:	22 %
· BAZO:	22 %
· HIGADO:	27 %
· INTESTINO:	2 %
· OSEO:	16 %

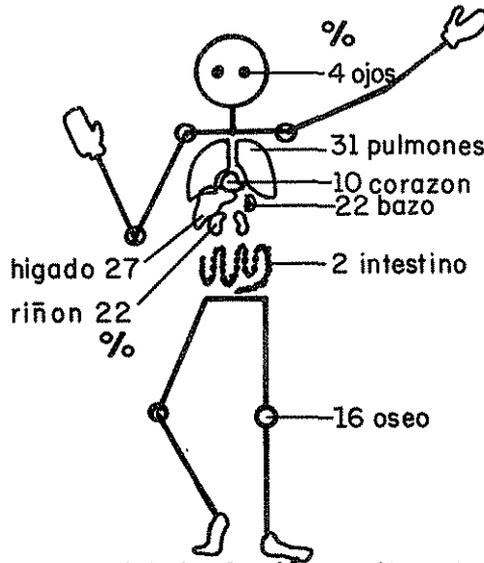
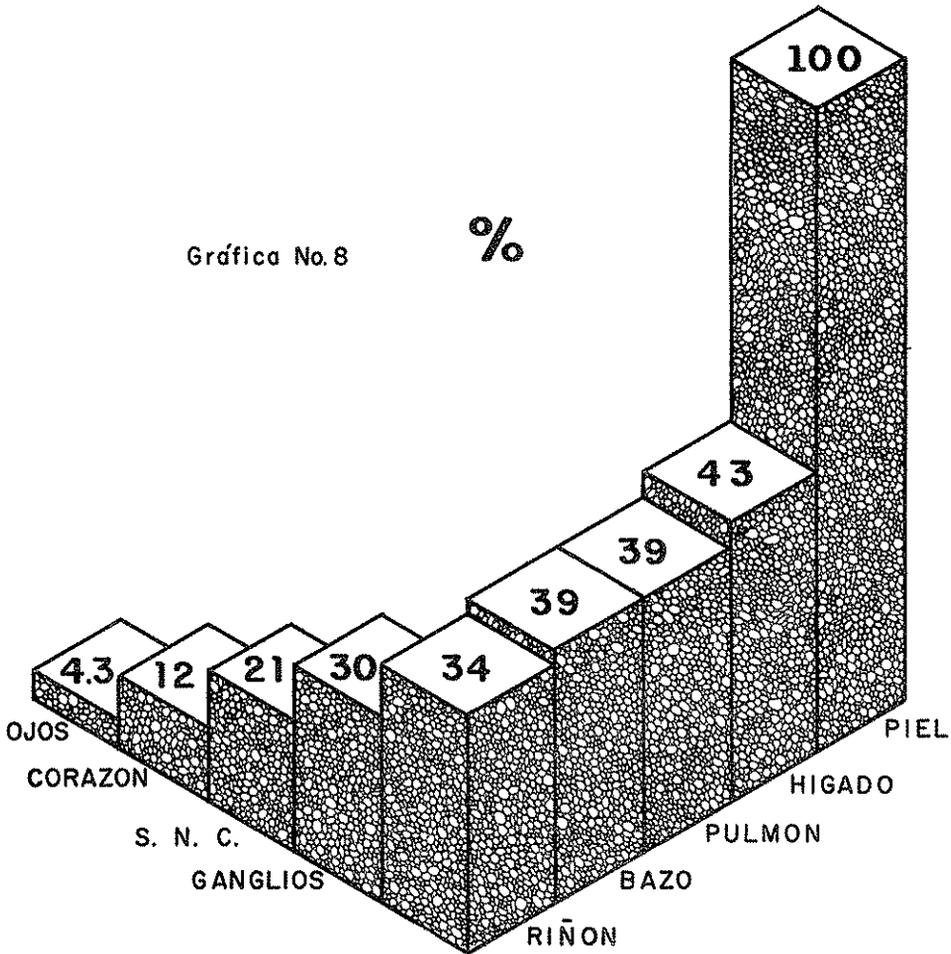
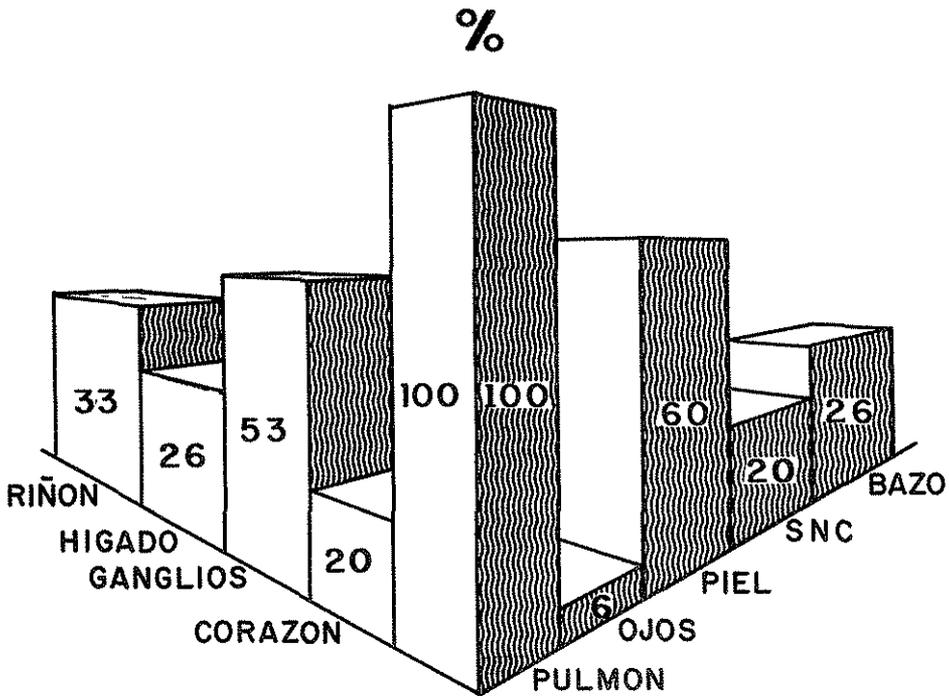


fig. No. 7 Distribución porcentual de la afección de diferentes órganos en la A. R. J. variedad poliarticular.

En la gráfica No. 8 se correlaciona la frecuencia porcentual en que los pacientes con A. R. J. y afección cutánea presentan otras manifestaciones extra-articulares...

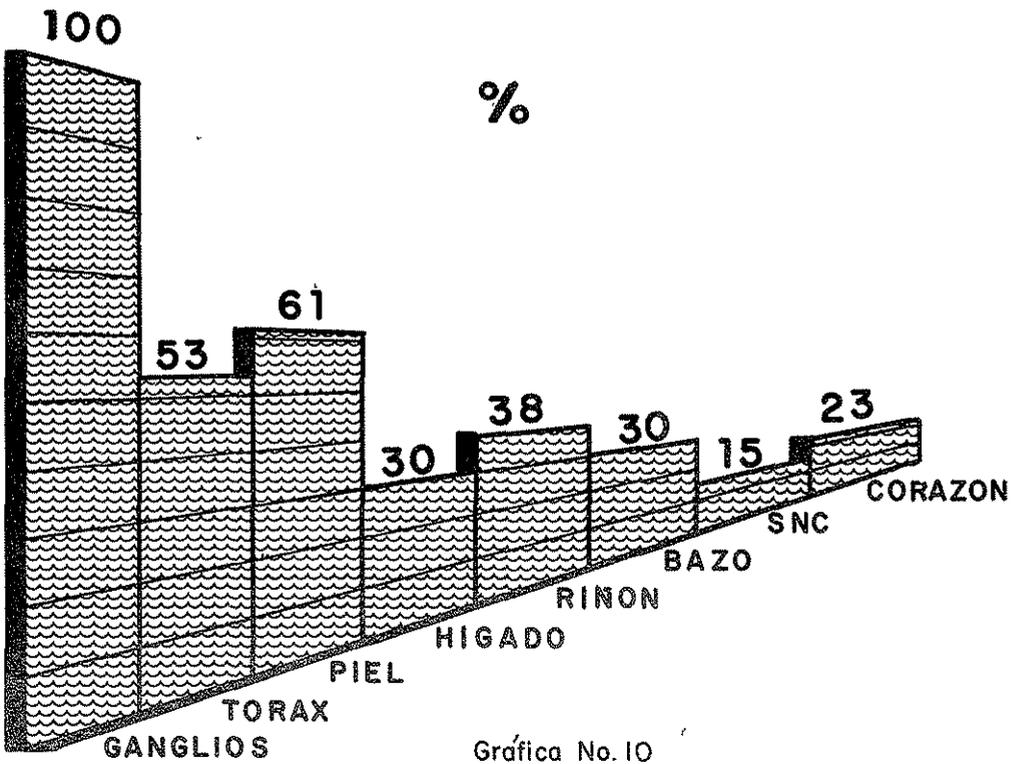


En la gráfica no. 9 se muestra una alta correlación entre las alteraciones pulmonares y cutáneas.



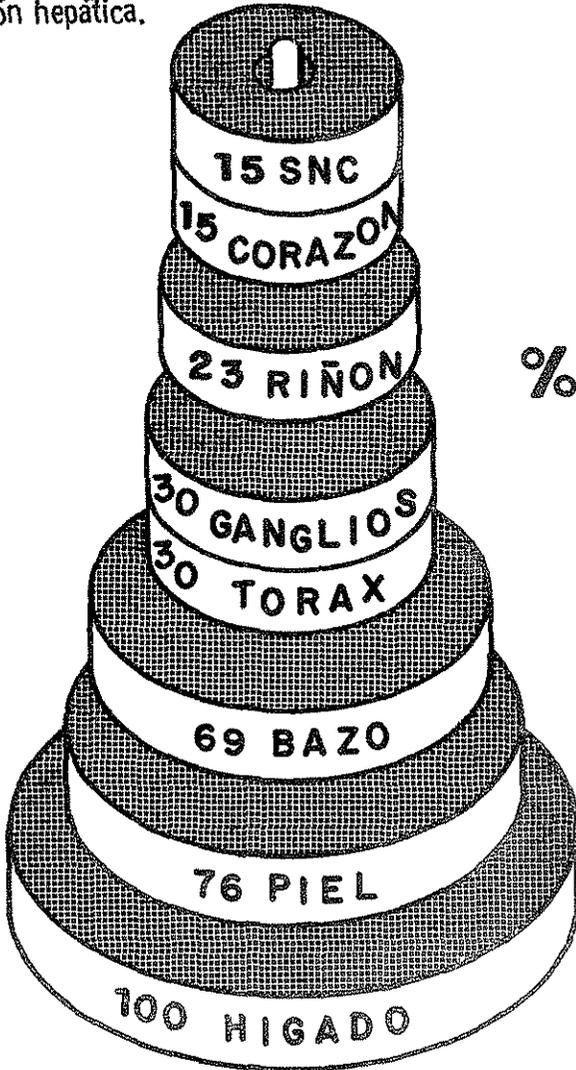
Gráfica No. 9

En la gráfica No. 10 se muestra que la afección ganglionar en nuestros pacientes se asocio hasta en el 61 % a alteraciones cutáneas, y con mucho menor frecuencia a otras complicaciones del sistema reticulo endotelial.



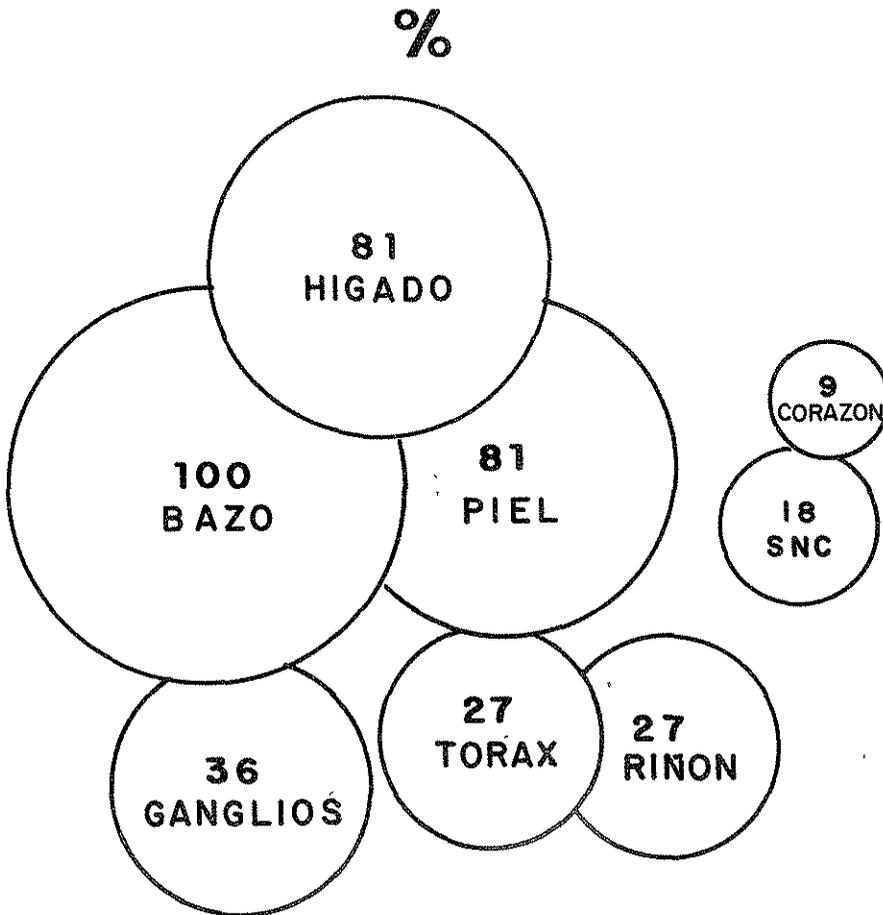
Gráfica No. 10

La gráfica No. 11 señala la frecuente asociación de alteraciones a nivel de bazo y piel en pacientes con A. R. J. y -afección hepática.



Gráfica No. 11

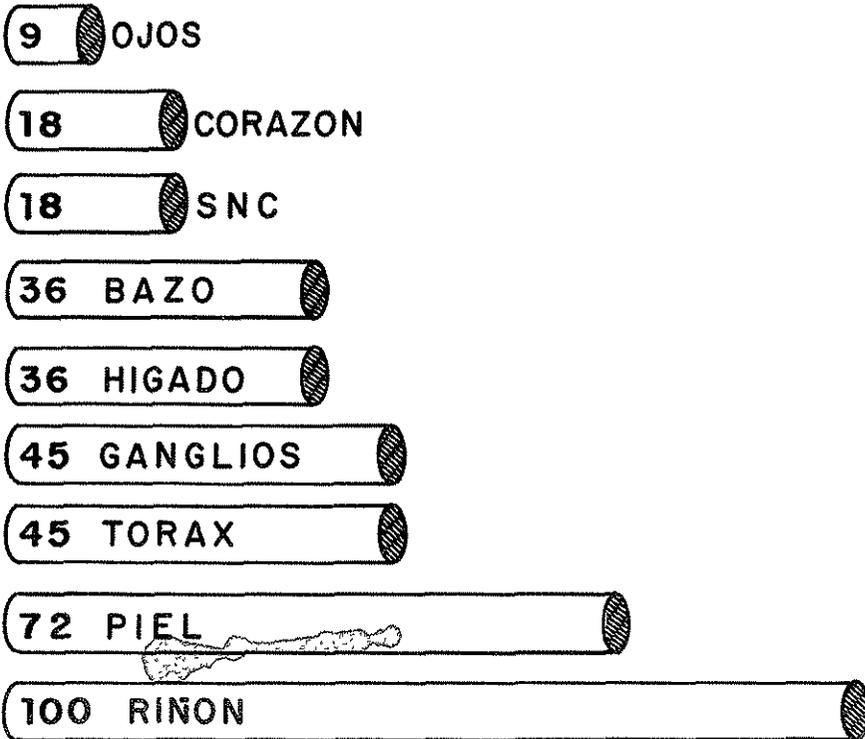
En la gráfica No. 12 se señala la alta frecuencia porcentual con la que los pacientes con A. R. J. y esplenomegalia, presentan alteraciones cutáneas y hepáticas.



Gráfica No. 12

Como se observa en la gráfica No. 13 la afección renal en nuestros casos se asoció en un 72 % a alteraciones cutáneas con una baja incidencia de complicaciones en otros organos.

%



Gráfica No. 13

SI STEMA NERVIOSO CENTRAL

6 de 8 pacientes con lesiones neurológicas presentaron afección cutánea, de éstos pacientes 2 cursaron además con hepatomegalia y esplenomegalia, 3 con neumonitis intersticial y un caso de afección renal.

CORAZON

Los 5 pacientes con afección cardiaca tuvieron lesión de otros órganos: 3 presentaron lesiones cutáneas en 2 casos se trató de un exantema generalizado, y un paciente cursó con nódulos subcutáneos. De éstos pacientes 3 cursaron con afección hepática y esplénica.

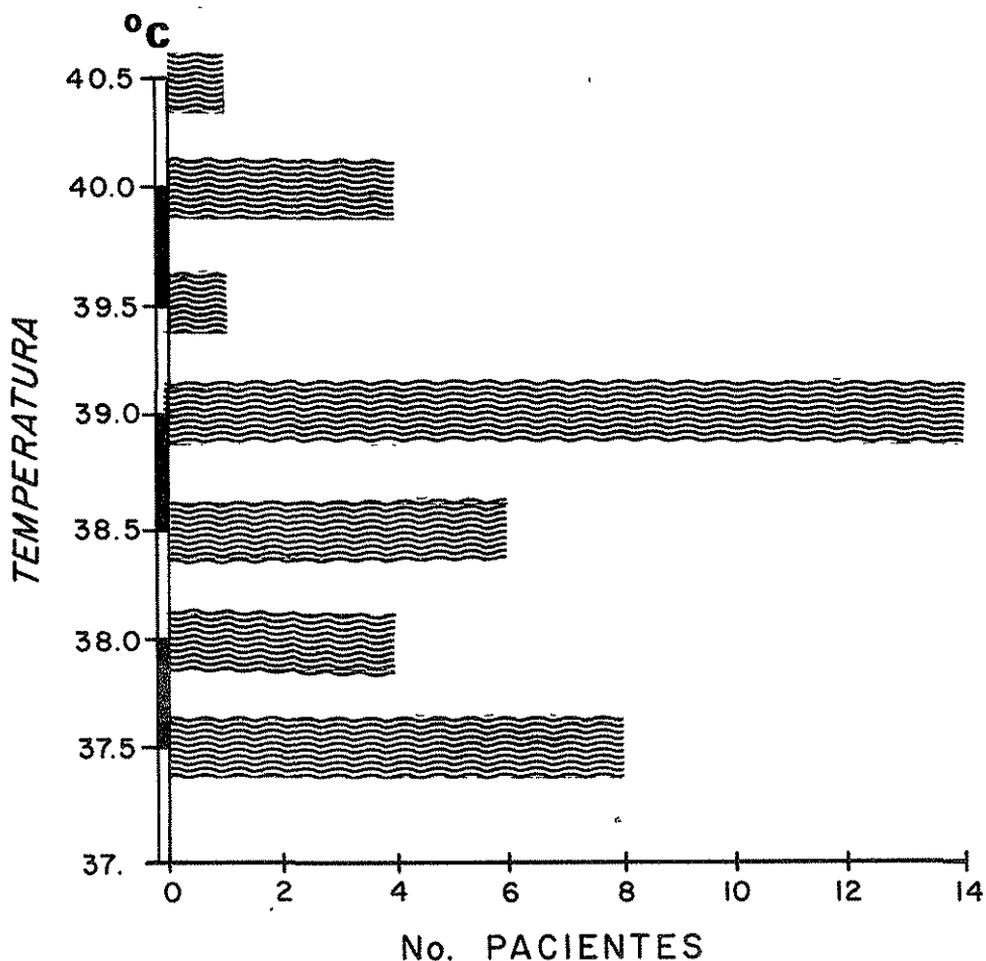
OJOS

Los 2 pacientes con afección ocular uno presentó neumonitis intersticial y otro caso cursó con uretritis crónica.

FIEBRE.

38 pacientes presentaron grados variables de hipertermia durante la evolución del padecimiento, la cual coincidía con la exacerbación de las manifestaciones articulares o extra-articulares.

En la gráfica No. 16 se muestran los diferentes rangos de la hipertermia registrandose en un caso hasta 41°C, lo que en ocasiones condiciona dificultad diagnóstica con algunas patologías de etiología infecciosa.



P I E L

Las lesiones cutáneas, se identificaron en el 47 % de nuestros pacientes. En el cuadro No. 17 se señalan las características de éstas lesiones identificadas por su morfología y en 7 casos se practicó biopsia de piel.

ALTERACIONES CUTANEAS	NO. CASOS.
EXANTEMA	13
HIPERPIGMENTACION	2
EQUIMOSIS	2
NODULOS	23
VESIGULAS	1
ULGERAS	3
FENOMENO DE REYNAUD	1
VASCULITIS PALMAR	1

De los 13 pacientes con lesiones exantemáticas, 5 se presentaron en forma generalizada, en 4 pacientes - las lesiones se localizaron a la región torácica, en 3 casos el exantema se encontró en tórax y abdomen, y en un paciente las lesiones cutáneas se limitaron a la región cervical.

En todos los casos el exantema se caracterizó por ser de tipo fugaz, presentándose en forma intermitente, el cual co-inicia con la exacerbación de las manifestaciones articulares y / o extra-articulares con un rango en el tiempo de evolución que varió entre un mes y dos años.

En 3 de éstos pacientes se efectuó biopsia de piel en el sitio con afección detectada clínicamente, con los siguientes diagnósticos histopatológicos.

En un caso Dermatitis crónica inespecífica.

En otro paciente el diagnóstico histopatológico fué de Dermatitis Subaguda con bula Subepidérmica, y en el tercer caso se encontraron cambios mínimos de la capa basal con infiltrado mononuclear en la dérmis, hiperplasia en los vasos del tejido adiposo e infiltrado mononuclear con inmunofluorescencia positiva a complemento en la epidermis.

N O D U L O S

En un caso las lesiones nodulares afectaron las regiones epitrocleares en forma bilateral, de 2 a 3 cms. de diámetro, no dolorosas, móviles, acompañadas de otras lesiones de

0,5 cms. de diámetro con las mismas características, localizadas a articulaciones interfalángicas de dedos y ortejos, en forma bilateral, así como en regiones metacarpo-falángicas, principalmente en las superficies de roce. El paciente cursó además con lesiones maculo papulares en placas de 5 a 8 cms. de diámetro localizadas en tórax y abdomen. La evolución de las lesiones cutáneas hasta su ingreso al hospital fue de 3 meses, y la biopsia de piel mostró dermatitis subaguda con bula subepidérmica.

En el 2o. caso los nódulos se localizaron a las regiones anteriores de ambos muslos, de 2 cms de diámetro, no móviles, fijos a planos profundos, dolorosos a la palpación, algunos de los cuales evolucionaron en un periodo de 6 meses, a ser lesiones ulcerosas profundas. La biopsia de piel en el sitio de la lesión mostró: Alteración bulosa acantolítica intraepidérmica, y el resultado del estudio histopatológico en piel aparentemente sana mostró fibrosis dérmica.

En el 3er. caso los nódulos se localizaron en la cara anterior de ambos pies, siendo duros no dolorosos,

no desplazables, sin cambios locales de coloración.

ULCERAS

En dos pacientes estas lesiones fueron precedidas de nódulaciones descritas previamente. Las úlceras - se caracterizaron por estar localizadas principalmente en las porciones distales de miembros inferiores y con menor frecuencia - y con menor frecuencia en lesiones proximales y regiones glúteas, siendo de 2 a 4 cms. de diámetro, en los dos casos profundas y con tendencia a la poca cicatrización.

FENOMENO DE REYNAUD

En un paciente se encontró coloración - cianótica de las falanges distales de manos y pies, relacionada con - la exposición a bajas temperaturas. La biopsia de piel mostró esclerosis de la dérmis.

VASCULITIS PALMAR

En un caso las lesiones dérmicas se localizaron a la region palmar caracterizadas por la presencia de eritema

persistente, no relacionado con los cambios de temperatura u otra patología

ADENOPATIAS

En 13 pacientes (27%) se encontraron crecimientos ganglionares de 1 a 3 cms. de diámetro, con mayor frecuencia localizados a la región cervical. En 2 casos se practicó biopsia ganglionar, con reporte histopatológico de hiperplasia linfo-reticular en un caso mínima y en el 2o paciente severa.

PULMONES

Radiológicamente se identificó patología pulmonar en 15 pacientes. En el cuadro No. 16 se señalan las características de las diferentes lesiones. 7 pacientes presentaron sintomatología respiratoria, en 2 pacientes se efectuaron pruebas de función respiratoria, con resultados anormales de las mismas. En un caso el diagnóstico de neumopatía crónica se corroboró en el estudio histopatológico.

ALTERACION PULMONAR	NO. CASOS
NEUMONITIS INTERSTICIAL	12
FIBROSIS	2
DERRAME PLEURAL	2

Uno de los pacientes con diagnóstico de neumonitis intersticial, con antecedentes de cuadros respiratorios de repetición sin repercusión hemodinámica, aparentemente, mostró en las pruebas de función respiratoria las siguientes alteraciones:

- a) Restricción pulmonar ligera.
- b) Sobredistensión pulmonar ligera.
- c) Desequilibrio de la relación ventilación / perfusión
- d) Aumento del corto circuito venoso / arterial.

En otro caso de neumonitis intersticial, con sintomatología de cuadros respiratorios de repetición de evolución crónica, se le practicó gamagrafía pulmonar, la cual mostró hipertrofia - compensadora del pulmón derecho, y perfusión dentro de límites normales, con hipoperfusión del lado contralateral, de predominio posterior. En éste paciente el cateterismo cardiaco mostró hipertensión - pulmonar severa, la biopsia de pulmón, el diagnóstico histopatológico fué de neumonitis intersticial crónica.

En uno de los pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar, con repercusión hemodinámica severa, con desaceleración del crecimiento y desarrollo, con datos de uñas en palillo de tambor, cianosis universal X, presentó las siguientes alteraciones

en las pruebas de función respiratoria

- a) Muy grave restricción ventilatoria.
- b) Muy importante resistencia al flujo aéreo de las vías periféricas.
- c) Mínima resistencia al flujo aéreo pulmonar de las vías centrales.

HEPATOMEGALIA

La afección de éste órgano se encontro en 13 pacientes (27 %). En todos los casos se trató de un crecimiento - regular, uniforme, de superficie lisa de bordes bien delimitados, y de consistencia variable, las dimensiones de la hepatomegalia fueron de 2 cms. a 15 cms. por debajo de borde costal, encontrandose en algunos casos hasta fosa iliaca derecha.

Las transaminasas glutámico oxalacética y pirúvica se encontraron ligeramente elevadas en 6 pacientes con valores promedio de 70 U y 50 U respectivamente, con cifras máximas de 226 U en el caso de la TGO y 152 U para la TGP. En 7 pacientes se encontró aumento de la fosfatasa alcalina con niveles promedio de 530 mu / % y cifras máximas de 4.465 mu / % (v. n.). En solo 2 casos se encontró discreto aumento de las bilirrubinas a expensas de

la fracción indirecta, con cifras de 2.7 mgs % y 3.7 mgs %.

De los 3 pacientes con mayores dimensiones hepáticas, en 2 casos se presentó aumento de la fosfatasa alcalina con niveles máximos de 1.422 mU así como aumento de la fracción indirecta de las bilirrubinas en uno de los casos con TGO y TGP dentro de límites normales. En uno de éstos pacientes se practicó biopsia hepática percutánea, con diagnóstico histopatológico de inflamación y fibrosis portal irregular compatible con hepatitis crónica activa.

La gamagrafía hepática efectuada en 4 pacientes mostró crecimiento uniforme de la glándula sin defectos de captación

E S P L E N O M E G A L I A

11 pacientes cursaron con crecimiento del bazo, con dimensiones hasta de 15 cms. en 1 caso. La esplenomegalia se caracterizó por ser de bordes bien definidos, de superficie lisa, la consistencia se encontró habitualmente aumentada, llegando en ocasiones a ser leñosa. 4 pacientes cursaron con leucopenia, con cifras promedio de 3.900 leucocitos / mm³, con una cifra mínima de 2.880 - leuc / mm³. De estos pacientes solo 2 cursaron con neutropenia.

La anemia se presentó en 6 pacientes con niveles de hemoglobina promedio de 8gms % 3 de estos pacientes cursaron con leucopenia. Ninguno de los casos con esplenomegalia tuvo datos -

clínicos de hipertensión portal.

R I Ñ O N

El 22 % de los pacientes con A.R.J. variedad poliarticular cursaron con afección renal, con las siguientes características:

Eritrocituria. - Se presentó en 7 pacientes los cuales además cursaron con leucocituria. 3 de estos pacientes cursaron con disminución de la depuración de creatinina, por lo que se les practicó biopsia renal percutánea, con los diagnósticos de Nefritis crónica con glomerulonefritis exudativa en un caso y Glomerulonefritis intracapilar en el otro paciente (en éste caso se tiene el antecedente unicamente de manejo con ácido acetil salicílico durante 4 años, y en forma intermitente prednisona). En el 3er. caso, el estudio de urografía excretora mostró exclusión de un riñón, la paciente fué intervenida quirúrgicamente encontrándose estenosis ureteral, se practicó resección de la misma y nefrostomía. El reporte histopatológico mostró Uretritis crónica con fibrosis, periarteritis e hiperplasia arteriolar acentuada.

C O R A Z O N

En 5 pacientes (50%), se identificaron clínicamente alteraciones en éste órgano, en 3 casos se encontró pericarditis, corroborandose el diagnóstico electrocardiográficamente en un caso, en el 2o. paciente el ECG mostro crecimiento de aurícula derecha, crecimiento de ventrículo derecho con sobrecarga de presión, y crecimiento de ventrículo izquierdo con ligera sobrecarga de volúmen, el paciente fué sometido a biopsia de corazón, con diagnóstico histopatológico de hipertrofia de miocardio, y vasculitis crónica en pericardio. En el 3er. caso no se detectó patología electrocardiográficamente.

En un paciente se detectó clínicamente - miocarditis, sin alteración en el ECG. En otro caso se identificó doble lesión aórtica con insuficiencia severa predominante, la cual se corroboró con fonomecanocardiografía.

En el 35 % de los pacientes se encontraron alteraciones electrocardiográficas, de las cuales solo el 10 % cursaron con patología detectada clínicamente.

En el cuadro No. 18 se enumera el tipo de lesiones encontradas.

ALTERACIONES ECG	NO. CASOS
Crecimiento biventricular	5
Crecimiento de ventrículo derecho por sobrecarga de presión	4
Crecimiento de ventrículo izquierdo	5
Dilatación de ventrículo derecho	3
Lesión de miocardio auricular	2
Pericarditis	2
Epicarditis	2

En el 10 % de los pacientes se encontró radiologicamente cardiomegalia grado II y III y en un caso derrame pericardico.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Se identificaron alteraciones neurológicas clínicamente, en 8 pacientes. En el cuadro No. 19 se señalan las diferentes patologías observadas.

ALTERACIONES NEUROLOGICAS	NO. CASOS.
Nistagmus horizontal	3
Crisis Convulsivas	1
Hemiplejia Izquierda	1
Temblores distales	1
Cambios de Personalidad	2

De los 39 EEG registrados 22 correspondieron al sexo masculino y 17 al femenino. El 56 % de los estudios EEG mostraron datos anormales, de los cuales el 68 % correspondieron al sexo masculino, sin embargo no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la aparente predominancia del sexo masculino, con una X^2 de $>0,05$

Las alteraciones electroencefalográficas encontradas en todos los casos fueron difusas y en el 90 % de tipo depresivo.

En el cuadro No. 20 se ilustran los diferentes grados y tipos de lesiones según su distribución por sexos

SEXO	GRADO DE SEVERIDAD			T I P O			
	I	II	III	DIFUSO	FOCAL	DEPRES	IRRITAT.
MASCULINO	5	8	2	15	0	13	2
FEMENINO	5	2	0	7	0	7	0
TOTAL	10	10	2	23	0	20	2

O J O S

Se identificaron alteraciones oculares manifestadas por uveítis en 4 de los 50 pacientes estudiados, 3 de los cuales les correspondían a la variedad poliarticular (uno de ellos también presentó uretritis). El otro caso correspondió a la variedad oligoarticular y se presentó el brote en dos ocasiones con remisión casi completa de las alteraciones oculares.

ALTERACIONES OSEAS

En 8 pacientes se identificaron radiológicamente alteraciones óseas manifestadas por lesiones líticas en dos pacientes y levantamiento periostico en 6 casos.

RESULTADOS DE LABORATORIO

ANEMIA: 16 pacientes presentaron cifras de Hb. menores de 10 gms % con un promedio de 8.6 gms % y valores mínimos de 2.4 gms % de estos pacientes 14 presentaron otras alteraciones extra-articulares.

SEDIMENTACION GLOBULAR: Se encontró aumentada en 39 de 45 pacientes, con un promedio de 48 mm/hr y valores máximos de 77 mm/ hr.

LEUCOCITOS: En 12 casos se encontró leucocitosis con valores hasta de 68,000 leuc / cm³ y otros 6 pacientes cursaron con leucopenia con cifras mínimas de 1,900 leuc/cm³. De los 12 pacientes con leucocitosis 11 presentaron además neutrofilia absoluta los 3 pacientes con leucopenia cursaron con neutropenia absoluta, - con cifras mínimas de neutrófilos de 988.

FACTOR REUMATOIDE: Se encontró positivo a 37 C en 36 de 48 pacientes con un título promedio de 1: 1343 y con cifras máximas de 1:20,480. A 4 C fué positivo en 35 de 38 pacientes con un título promedio de 1:1748 y una cifra máxima de 1:2048.

INMUNOGLOBULINAS:

IgG: En los 47 pacientes con determinación

de la inmunoglobulina G los niveles fueron superiores a una s del valor normal, con un promedio de 1162 ngms% y con una s de 800 ngms%. En los 2 pacientes con la variedad poliarticular también se encontró hiper γ globulinemia G con un promedio de 721ngms %.

IgM El incremento de la inmunoglobulina M se encontró en 46 de 47 pacientes de la variedad poliarticular, con un promedio de 160ngms% y una s de \pm 82.2ngms%. En los 2 pacientes de la variedad oligoarticular se encontraron cifras superiores a las normales, con un promedio de 161ngms%.

IgA la inmunoglobulina A fué detectada en cifras superiores a las normales en 44 de 47 pacientes, con un promedio de 140ngms% y una s de \pm 83ngms%. En los pacientes con afección oligoarticular la IgA se encontró aumentada en los 2 casos, con un promedio de 142 ngms%.

En el cuadro No. 21 se muestran las diferentes valores de las 3 clases de inmunoglobulinas, en relación a la presencia o no de manifestaciones extra-articulares no encontrándose diferencia estadísticamente significativa, con una P de < 0.05

	IgG	ngms%	IgM	ngms%	IgA	ngms%
	\bar{X}	$s \pm$	\bar{X}	$s -$	\bar{X}	$s -$
Pacientes con manifestaciones extra-articulares	2109	431	251	64	351	90
Pacientes sin manifestaciones extra-articulares	2319	1050	239	88	275	104

COMPLEMENTO

Los niveles de complemento sérico se encontraron superiores a los valores normales en 10 de 48 pacientes con poliartritis, con un promedio de 303 U/ml y unas de ± 24 U/ml. De estos pacientes 8 presentaban manifestaciones extra-articulares. La disminución del complemento sérico se encontró en 8 pacientes con un promedio de 94 U/ml, y unas de ± 46 , de los cuales 7 pacientes presentaban manifestaciones extra articulares.

CRIOGLOBULINAS

El incremento de crioglobulinas se encontró en 42 de 45 pacientes con A. R. J. Variedad poliarticular con un promedio de 185 y unas de ± 138 .

En el siguiente cuadro se muestra la diferencia significativa entre los niveles de crioglobulinas en 33 pacientes con manifestaciones extra-articulares y en 12 pacientes con manifestaciones articulares.

CRIOGLOBULINAS

MANIFESTACIONES EXTRA ARTICULARES	\bar{X}	s
CON	190	151
SIN	115	72

$p < 0.001$

t cal. = 238

DISCUSION

EDAD: Aún cuando es difícil precisar claramente la edad en que se inicio la A.R.J. , ya que ésta habitualmente se relaciona con la aparición de la sintomatología ya bien definida, es interesante la presencia de una mayor incidencia en los primeros cinco años de la vida. Este dato ha sido observado por otros autores (16, 28), y se considera de tal importancia que ha sido utilizado como un dato en el diagnóstico diferencial entre Fiebre Reumática y Artritis - Reumatoide.

Es importante señalar sin embargo, el caso de Artritis Reumatoide Juvenil cuyo principio se hizo aparente desde el nacimiento, indudablemente nos demuestra que la Artritis Reumatoide Juvenil puede iniciarse durante el periodo gestacional, ya que la presencia de artritis en las primeras horas de edad implican la presencia intra-uterina de tejido linfoide productor de Factor Reumatoide.

SEXO: Llama la atención que la incidencia del padecimiento en el sexo femenino y masculino sean similares, - cuando estadísticas importantes (16, 28) señalan que es más frecuente en el sexo femenino.

No podemos precisar el valor de ésta diferencia en vista de que en nuestra serie los niños estudiados proceden - de una población infantil, en la que la relación de los dos sexos (masculino / femenino) es de 1:1.18 y éste dato no nos lo es proporcionado en las series comentadas previamente.

FRECUENCIA

Durante los años de 1975 a 1977 los pacientes con Artritis Reumatoide Juvenil, constituyeron el 0.33 % de los internamientos en el Hospital del Niño D. I. F. teniendo en cuenta que estos casos, representan la formas más severas del padecimiento, lo que implica que no es un reflejo de su frecuencia real en la población general, ya que probablemente las formas menos graves pasen desapercibidas en el núcleo familiar, o porque la sintomatología, remita con la administración transitoria de analgésicos.

DISTRIBUCION

No podemos precisar si hay predominio del - padecimiento en alguna área del país, ya que la asistencia a éste Hospital no es representativa de ninguna localidad o región específica.

MANIFESTACIONES ARTICULARES

Debido a que una de las principales altera-- ciones en la Artritis Reumatoide es la afección articular, el estudio

de ésta se ha efectuado con gran interés y en forma intensa, gracias a lo cual podemos conocer los cambios progresivos que sufre la sinovial y las características de las prolongaciones de éstas llamadas Pannus. En la membrana sinovial se observa una intensa proliferación de linfocitos, habiéndose identificado en éstos, la producción de Factor Reumatoide. (14). Aún más, existe información de que la molécula de IgGFR se une intracelularmente a otra molécula, por lo que al salir éste complejo al espacio sinovial, se le fija completamente, con la consecuente producción de sustancias quimiotácticas y liberación de sustancias lisosomales que ocasionan la reacción inflamatoria articular (50 , 53).

Ziff y su grupo (39) han reportado la presencia de complejos inmunes sobre la superficie articular y la consecuente respuesta inflamatoria que conduce a la destrucción de éste tejido, pero indudablemente existen otros factores que concurren no solo en el proceso inflamatorio sino, en la destrucción de las estructuras de la articulación. En efecto, Zena Werb y colaboradores (74) informan de un mecanismo enzimático en el cual se señala la producción de colagenasa latente por las células de la sinovial, la cual pudiera estar unida a la colágena extracelular, y que en presencia de la alfa 2 macroglobulina saturada, puede ser activada produciendo una rápida destrucción del tejido articular.

MANIFESTACIONES EXTRA ARTICULARES

Habiendose demostrado la presencia de complejos inmunes circulantes (76), en niños con Artritis Reumatoide Juvenil es fácil comprender que estos pacientes puedan presentar manifestaciones inflamatorias en diferentes órganos, es decir, se ha llegado a una etapa de desarrollo en el conocimiento de éste padecimiento, en la cual ya no solo es suficiente enumerar la incidencia de las alteraciones articulares, sino que el paciente necesita estar sometido a una valoración integral, con el fin de identificar afección a otros órganos, lo más tempranamente posible, ya que su presencia exigirá la adopción de medidas terapéuticas más energéticas.

FIEBRE

La alta incidencia de hipertermia en los pacientes con Artritis Reumatoide Juvenil, le confiere a la fiebre una importancia fundamental, ya que éste signo puede presentarse como única manifestación durante la etapa inicial del padecimiento, lo que condiciona frecuentemente retardo en el diagnóstico de certeza.

Aún cuando no se analizó específicamente el cuadro clínico toxi-infeccioso de éstos pacientes, llama la atención que muy frecuentemente después de un ascenso de temperatura de 40 C., o más su actividad motora continúa sin gran alteración

Pensamos que éste dato debe precisarse ya que puede ser un parámetro más para el diagnóstico diferencial entre la Artritis Reumatoide Juvenil, y cuadros febriles secundarios a otros padecimientos.

Dsammu Ohno (53), por medio de microscopía electrónica observó la reacción de complejos inmunes formados por IgG e IgN, directamente sobre la colágena articular. Aún más, es comprensible que una zona inflamada y con lesiones destructivas al liberarse diversos antígenos sean capaces de inducir la formación de otros anticuerpos que a su vez coadyuven al proceso inflamatorio, como por ejemplo la formación de anticuerpos anti-colágena que han sido demostrados por radioinmunoensayo por Menzel y colaboradores (48).

P I E L

Las alteraciones cutáneas constituyen una de las manifestaciones extraarticulares más frecuentes, y como se observa en el análisis de los resultados obtenidos, las lesiones fueron - desde eritema fugaz, púrpura de tipo vascular, hasta lesiones necróticas, y formación de granulomas, El mecanismo de su producción, se entiende ahora, gracias a los trabajos de Frederick McDuffie y colaboradores (21), quienes encontraron complejos inmunes y complemento

en los vasos cutáneos, no solo en áreas de lesión, sino también en zonas con piel aparentemente sana, lo que ilustra el carácter sistémico del proceso.

Solo observamos en 2 casos la presencia de úlceras en miembros inferiores, localización que puede explicarse - porque son áreas expuestas a hipotermia, condición que favorece la - reacción de crioglobulinas.

PULMONES

La alta frecuencia de alteraciones pulmonares encontradas en nuestros pacientes (31%), señala la necesidad de vigilar esta complicación, pues como es lógico suponer el grado de reversibilidad tiene relación inversa con el tiempo de evolución.

Es posible que la alta incidencia de neumopatía en nuestros casos, se explique por la búsqueda intencionada de alteraciones en áreas extraarticulares, no obstante consideramos necesario, valorar en el futuro la influencia de otras variables que contribuyen el incremento de éstas alteraciones, como es la polución ambiental, relación que ya ha sido comprobada desde los trabajos de Caplan (17) quien encontró que los trabajadores de las minas de carbón - que padecían de artritis reumatoide presentaban alteraciones pulmonares en el 90%, en relación al 30% encontradas en el resto de los mineros.

Asimismo R. L. Collins y colaboradores (20) señalan una mayor incidencia de padecimientos pulmonares obstructivos en pacientes fumadores con artritis reumatoide, en comparación con el grupo de fumadores sin éste padecimiento

ESPLENOMEGALIA

Con el conocimiento de la presencia de complejos inmunes circulantes es posible explicarse como en algunas condiciones la fagocitosis de éstos complejos pueden inducir crecimiento del bazo de magnitud variable, acompañándose en ocasiones con leucopenia, trombocitopenia y anemia, con hiperplasia de la médula ósea (34). Esta asociación se ha conocido como síndrome de Felty y el mecanismo de la producción de las diferentes citopenias han sido estudiadas por diversos grupos (45). De los trabajos más notables destacan los de Weisman y Nathan Zvaifler (72), quienes observaron la alta frecuencia de crioglobulinas en ésta síndrome, y al analizar éstos precipitados se pudo demostrar la presencia de anticuerpos antinucleares específicos de neutrófilos, previamente reportado por Barnett (75).

Es muy probable que mecanismos similares existan para otros elementos de la sangre.

El señalamiento de la existencia de esplenomegalia progresiva, condicionada por un mecanismo inmune pueda alcanzar

tal magnitud que la hiperactividad esplénica conduzca a hipertensión portal, y hasta la ruptura de varices esofágicas (38)

RIÑONES

Siendo estos órganos considerados como un filtro natural de organismo, es de suponerse que en un padecimiento condicionado por complejos inmunes es muy poco probable que queden indemnes, lo que explica la incidencia del 22 % de alteración renal encontrada en nuestros pacientes.

En 2 casos fué necesario practicar biopsia renal encontrándose en 1 nefritis crónica con glomerulonefritis exudativa, y glomerulonefritis proliferativa intracapilar en el otro caso. Los 2 pacientes presentaron eritrocituria y disminución moderada de la depuración de creatinina.

Estas alteraciones han sido descritas por -- otros autores (5, 28), pero para quienes ha sido difícil determinar la participación del tratamiento instituido principalmente cuando se emplearon medicamentos del tipo de las sales de oro.

En nuestros casos sólo la paciente con nefritis crónica y glomerulonefritis exudativa tenía el antecedente de tratamiento con ácido acetil - salicílico a dosis terapéuticas durante 4 años y

en forma intermitente prednisona, por lo que el resto de las alteraciones renales encontradas podemos atribuir las al padecimiento por sí mismo Antilla (5), reporta el 1.6 % de amiloidosis en pacientes con artritis reumatoide juvenil, lo que está íntimamente ligado a un estímulo antigénico crónico, y como consecuencia a la repercusión misma del padecimiento.

En uno de los casos la alteración de las vías urinarias, llegó a ocasionar estenosis ureteral, se hizo necesario practicar nefrostomía con resección de la estenosis. El reporte histopatológico de la pieza quirúrgica en éste caso fué muy ilustrativo, ya que mostró la presencia de vasculitis periureteral. Este caso reviste un especial interés, ya que muestra una afección grave de las vías urinarias, de tipo estenosante, ocasionada por la artritis reumatoide juvenil bien fundamentada.

Es difícil precisar el tiempo necesario para que la artritis reumatoide induzca amiloidosis renal ya que en la mayoría de los reportes se refiere asociada a la evolución crónica del padecimiento.

DISCUSION

HEPATOMEGALIA: La presencia de hepatomegalia se identificó clínicamente en el 23% de nuestros pacientes con A. R. J

lo cual es fácil de explicar, si consideramos a éste órgano como uno de los principales sitios en donde se efectúa la fagocitosis de complejos inmunes, lo cual puede condicionar la hiperplasia de éste órgano, la lesión hepática en los pacientes con Artritis Reumatoide se han descrito con cambios histopatológicos que varían desde infiltrados linfocitarios hasta cirrosis macronodular. Estas alteraciones se habían considerado previamente asociadas casi exclusivamente al Síndrome de Felty. - M. Harris (29) publica el estudio necrópico de un paciente con Artritis Reumatoide sin evidencia de Síndrome de Felty, donde se señala la presencia de lesiones nodulares hepáticas con hipertensión portal, sin datos de cirrosis hepática, y señala la falta de evidencia ya planteada por otros autores de que las alteraciones fueran secundarias a la Artritis Reumatoide y no al Síndrome de Felty. En nuestros pacientes la hepatomegalia se asoció al crecimiento esplénico en el 69% de los casos y - uno de los pacientes presentaba todas las alteraciones descritas en el Síndrome de Felty. Situación que se puede explicar en base al conocimiento de la presencia de complejos inmunes circulantes, como parte de la fisiopatología del padecimiento, y con la evidencia de que el Síndrome de Felty es una manifestación de la Artritis Reumatoide.

CORAZON: La incidencia del 10% de alteraciones cardiacas encontradas clínicamente en nuestros pacientes se correlacionan con los hallazgos de otros autores (16, 28), que mencionan pericarditis en el 5 % y miocarditis en el 6% de los casos de Artritis Reumatoide Juvenil.

La miocarditis fué la lesión que se presentó con mayor frecuencia en nuestros pacientes, lo que concuerda con los datos encontrados por Grossman y Miller (16, 49).

La pericarditis se identificó solo en uno de nuestros casos, lo que ilustra la baja frecuencia en que se hace éste diagnóstico clínicamente. El empleo rutinario del electrocardiograma, no modificó esta incidencia.

M. Nomeir (51), y E. Hernández (31) por medio de ecocardiografía han demostrado la presencia de pericarditis hasta en el 45 % de los pacientes con Artritis Reumatoide, lo que alcanza una mayor correlación con los hallazgos de autopsia.

Con estos datos es posible concluir:

- a). - En la actualidad existe información que muestra la alta frecuencia de afección pericárdica en los pacientes con Artritis Reumatoide
- b). - La baja detección clínica de ésta patología, sugiere su poca repercusión hemodinámica en la mayoría de los casos, ya

que es poco frecuente su asociación a otras complicaciones como tamponade cardiaco (13, 68), pericarditis constrictiva (7, 13, 61) e incluso bloqueo auriculo-ventricular (24, 41).

En un caso de nuestra serie, se identificó doble lesión aórtica con insuficiencia severa predominante, la cual se presentó durante la actividad de la sintomatología articular.

Se han descrito lesiones valvulares en este padecimiento (8, 57) y de los reportes destaca el de U. Bartoletti (8), - pues informa de un paciente sometido a implantación de prótesis valvular con diagnóstico de fiebre reumática y en quien el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica se demostró la presencia de datos histopatológicos de artritis reumatoide.

OJOS: La presencia de uveitis en 3 de nuestros pacientes apoya la baja frecuencia de ésta complicación en la variedad poliarticular de la artritis reumatoide juvenil, esta complicación se presentó en forma aguda y con remisión completa después de la administración de esteroides. En los pacientes con esta variedad de Artritis Reumatoide Juvenil uno de los pacientes (sexo femenino), presentó además uretritis, por lo que se integró el Síndrome de Reiter (conjunto sindromático que en la actualidad se considera como un padecimiento reumatoide por sus bases inmunogenéticas) (60).

Uno de los pacientes con artritis reumatoide juvenil variedad oligoarticular, presentó varios brotes de uveitis, con

remisión casi completa de la sintomatología.

La afección ocular se presenta con más frecuencia en la variedad oligoarticular, con evolución más crónica y asociada hasta en el 88% de los casos a anticuerpos antinucleares de la variedad IgG principalmente (60), con un alto porcentaje de secuelas que han llegado a la ceguera en los 2 ojos, así mismo esta alteración se encuentra asociada frecuentemente al antígeno de histocompatibilidad HLA-B27.

SI SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: Quizá una de las áreas que puedan pasar por más tiempo desapercibidas, es la alteración a nivel de S.N.C. debido a que lo habitual es que se presenten cambios sutiles y progresivos de conducta y solo en ocasiones se observan manifestaciones severas secundarias a vasculitis (3).

Esto está apoyado en la alta incidencia de alteraciones electroencefalográficas encontradas en el 56 % de nuestros pacientes, habiéndose identificado clínicamente patología neurológica solo en el 16 % de los casos, resultados que son similares a los reportados por otros autores (4). Esta diferencia se puede explicar, debido a que las alteraciones encontradas en el EEG no son de tal magnitud para ser correlacionadas con las manifestaciones clínicas bien definidas.

Nuestra observación sugiere que el estudio

electroencefalográfico debe emplearse en la valoración rutinaria de los pacientes con A. R. J. en vista a la alta incidencia de alteraciones encontradas en ésta población.

LABORATORIO

ANEMIA: El hallazgo de anemia en el 33% de los pacientes, con niveles promedio de 8gms % indica la importante repercusión que puede observarse en la hematosis.

Hasta el momento actual, se ha explicado su existencia por la presencia de un proceso inflamatorio crónico que condiciona una alteración en el transporte del hierro del reticulo endotelio a la transferrina, esto ocasiona concentraciones disminuídas de hierro sérico y disminución de la capacidad de fijación por la transferrina con un porcentaje de saturación baja de ésta globulina. Secundario a esto la eritropoyesis se altera por defecto del hierro acumulandose en el tejido eritropoyético protoporfirina y paso de la circulación de eritrocitos con diversos grados de hipocrómia.

De lo que se concluye que el manejo adecuado de éstos casos sería el control del padecimiento de base y no la administración de hierro. Sin embargo, en éstos pacientes interviene otro mecanismo, secundario a los tratamientos a los que estan sometidos, los cuales frecuentemente ocasionan gastritis y hemorragias crónicas del tubo digestivo que puede condicionar deficiencia de hierro (43)

COMPLEMENTO: El nivel de complemento observado en nuestra serie parece no correlacionarse con el cuadro clínico pues tanto en el grupo de pacientes con hipercomplementemia - como en el caso de hipocomplementemia una proporción similar de pacientes presentan manifestaciones extra-articulares. Sin embargo, - los estudios recientes de Zubler (76) han demostrado que independientemente de los niveles séricos de complemento existe en el enfermo con A. R. J. activación constante del complemento, y ello lo demuestra cuantificando un producto de degradación del C3 que es el C3d en pacientes con A. R. encontrándose niveles elevados en todos los casos, con títulos significativamente mayores en los enfermos con manifestaciones extra-articulares.

INMUNOGLOBULINAS: En una forma similar a la observada con el nivel de complemento sérico, se observan alteraciones en los niveles de inmunoglobulinas.

Si bien los casos mas severamente afectados evolucionan con niveles elevados de las tres clases existen casos con lesiones graves en quienes se observan niveles normales de inmunoglobulinas, y aún más pueden cursar con hipogamaglobulinemia. Esta falta de correlación puede explicarse por los siguientes factores:

- a). - El nivel de inmunoglobulinas depende no solo de su sintesis, sino también de su degradación y de su pérdida.
- b). - Constituyendo la A. R. un padecimiento en el cual los - complejos inmunes reaccionan con otras moléculas similares es fácil explicarse que en las fases agudas del padecimiento, la depuración de complejos inmunes induzca una reducción de su nivel en la circulación.
- c). - Puede observarse pérdida de proteínas en éstos pacien--
tes a nivel renal e intestinal.

FACTOR REUMATOIDE: En nuestra série el 75 % de los pacientes tenían títulos elevados de Factor Reumatoide, sin embargo conviene recordar que estando integrados los complejos inmunes lesionantes por IgG, la realización de la prueba de latex A.R. que solo detecta FR/ IgM libre es útil cuando es positiva.

Por otro lado, la presencia de IgG /Fr IgM / FR de bajo peso molecular se ha asociado hasta en el 60 % de los pacientes con A.R.J. y vasculitis. Estos mismos agregados se han identificado por Munthe y Natvin (50) en la sinovial reumatoide. E.M. Veys (71) y Kunkel y Cols han reportado la presencia

de Factor Reumatoide asociado a manifestaciones extra-articulares en pacientes con A. R. con mayor frecuencia, reportándose en algunos casos incluso a vasculitis necrotizante (4).

En nuestros pacientes con prueba de látex - F. R. negativa solo 3 casos tenían manifestaciones extra-articulares.

CRIOGLOBULINAS: Como se ha señalado previamente, los trabajos recientes han puesto en evidencia que en la patogéⁿia del proceso inflamatorio en la A. R. J. tanto a nivel articular como extra-articular intervienen complejos inmunes constituídos por FR-IgG capaces de fijar complemento, y con la consecuente intervención de las reacciones biológicas derivadas de ésta acción y la producción de otros auto-anticuerpos inducidos por tejido lesionado.

Con ésta base parece lógico que el camino para el diagnóstico preciso de la enfermedad, requiere la demostración de éstos complejos inmunes. Se han publicado diversos métodos que desafortunadamente han carecido de la sensibilidad necesaria para su detección, o los procedimientos son tan elaborados que es difícil su empleo rutinario.

La mayor parte de los métodos fallan en la cuantificación y demostración del Factor Reumatoide, por la dificultad técnica para trabajar con el Factor Reumatoide previamente asociado.

Por éste motivo la observación de la presencia de crioglobulinas en pacientes con ARJ y el conocimiento de que están constituidos por complejos inmunes con reacción exotérmica confiere a su estudio un valor inapreciable. En efecto, bastará demostrar la presencia de crioglobulinas en un paciente, para valorar la magnitud del proceso inmunológico, una vez eliminada la existencia de algún proceso neoplásico - con producción de inmunoglobulinas monoclonales.

En nuestra serie no solo se observó una elevada incidencia de crioglobulinas en los pacientes con A. R. J. sino aún más cuando se correlacionaron los niveles de crioglobulinas y la presencia de manifestaciones extra - articulares, se encontró una relación altamente significativa.

CONCLUSIONES

Hemos analizado la correlación clínica y de laboratorio de 50 pacientes con A. R. J., esta valoración ha tomado como base los avances más recientes en el conocimiento de éste padecimiento y de ellos destacan:

1. - Que la A. R. J. es un padecimiento inmunológico con intervención fundamental de la IgG / Fr.
2. - La A. R. J. está determinada genéticamente.
3. - La A. R. J. es la misma entidad clínica observada en el adulto.
4. - La A. R. variedad oligoarticular al evolucionar va a corresponder a la Espondilitis Anquilosante bien definida en el adulto.
5. - La determinación de productos de degradación del complemento y la cuantificación de crioglobulinas constituyen elementos valiosos en la valoración de los pacientes con A. R. J.

Con esta base podemos concluir que en nuestra muestra estudiada:

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

1. - La frecuencia de A. R. J. es similar en ambos sexos.
2. - El padecimiento se puede iniciar desde la vida intrauterina. Este hallazgo señala que el F. R. probablemente se estuvo produciendo por lo menos durante los 3 últimos meses de la gestación, ya que al nacer la afección articular del paciente fué muy severa y rápidamente progresiva. Esta conclusión se apoya en los datos de A. R. encontrados en el estudio necropsico del paciente a los 12 meses de edad.
3. - En el 27 % de nuestros pacientes hospitalizados, el diagnóstico se demoró durante 42 días de promedio, con un margen entre 5 y 210 días.
4. - Antes de precisar el diagnóstico de A. R. J. se plantearon padecimientos de tipo infeccioso fundamentalmente así como otros padecimientos inmunológicos.
5. - En la muestra estudiada las complicaciones extra-articulares se presentaron en el 75 % de los pacientes.
6. - PIEL: AL exantema se le dió importancia después de establecer el diagnóstico de A. R. J., lo que señala que su - presencia aún no se correlaciona con la posibilidad de A. R. J.

La lesión de tipo ulceroso se relaciono con cuadros de evolución más severos y con poca tendencia a la cicatrización de las lesiones

7. - HIGADO: La elevada frecuencia de afección hepática indica la necesidad de su investigación en éstos pacientes, se observó como dato importante la poca alteración de las pruebas de función hepática no obstante las dimensiones tan importantes observadas en algunos pacientes.
8. - BAZO: En ninguno de los pacientes con esplenomegalia se demostró la presencia de hipertensión portal aún teniendo en cuenta las dimensiones tan importantes encontradas en algunos pacientes.
9. - RINON: Aún teniendo en cuenta que el riñón no es uno de los órganos frecuentemente afectados en los pacientes con A. R. J. la lesión producida en algunos casos puede ser muy severa e irreversible. En 3 de nuestros pacientes se diagnosticó: en un caso Nefritis crónica con glomerulonefritis exudativa, en el 2o. paciente Glomerulonefritis proliferativa intracapilar y en otro caso exclusión renal secundaria a uretritis crónica.

- 10.- OJOS: La afección ocular en los 3 pacientes remitió en forma completa presentandose en 2 casos en forma recurrente.
- 11.- S.N.C.: en nuestro estudio no existe correlación entre la frecuencia de alteraciones neurológicas detectadas clínicamente las cuales constituyeron en 16% de las manifestaciones extra-articulares y el 66% de alteraciones encontradas en los estudios electroencefalográficos.
- 12.- CORAZON: La afección de corazón se encontró clínicamente en el 10% de los pacientes, no encontrandose una diferencia significativa en el incremento de patología a éste nivel por ECG.
- 13.- En nuestro estudio la presencia de crioglobulinas fué el único exámen que se asoció a la presencia de manifestaciones extra-articulares con una diferencia estadísticamente significativa.

"B I B L I O G R A F I A"

- 1.- ALZAPAUGH, M.A. and JOHN, J.: A study of specificities of antinuclear antibodies in Juvenil Rheumatoid Arthritis, J. Ped., 90:3,392-95, 1977.
- 2.- ANDRE, J.M., TAKEHIKO,S., HUGH O., and PAYNE, O.: Increased frequency of HLA-Cw3 and HLA-Dw4 in Rheumatoid Arthritis, 205:5, 1037-1042, June 1977.
- 3.- ANSELL, B.N., BYWATERS, E.G.: Rheumatoid Arthritis (Still's disease), Ped. clin. north. Am., 10:921, 1963.
- 4.- ANTILA LANG, H: EEG findings in Juvenil Rheumatoid Arthritis and other connective tissue in children, Acta Ped. Scand. 64:373-80, 1974.
- 5.- ANTILLA, R. and LAAKSONEN, A.L.: Renal disease in Juvenil - Rheumatoid Arthritis, Acta Rheum. 13-99-111, 1969.
- 6.- ARGYRIOS, N., THEOFILOPOULOS, G.B., LOSPALLUTO, and MORRIS ZIFF.: IgM Rheumatoid Factor and low molecular weight IgM and association with vasculitis, Arth. and Rheum. 17:3 - 272-283. May-Jun 1974.
- 7.- BALL V. GENE, SCHROENLOKER R., and HESTER R.: Gamma globulin complex in rheumatoid pericardial fluid, Am. J. Med.- 58:1 Jan 1975.
- 8.- BARTOLITTI, U., CASOROTLO, D., GALLUCI, V., GUUSEPPE,G.G.: Mitral and aortic valve replacement in valvular rheumatoid heart disease, Chest 73:3, 550-552, April 1978.
- 9.- BAUN J., BAUN E.: George Frederic Still and his account - of childhood arthritis a reapraisal, Am. J. Dis. Child., 132, 192-194 Feb. 1978.
- 10.- BENEDIK, T.G., ZBIGNIEW, H., ZAWADSKI, and MEDSGER, T.A.: - Serum Immunoglobulins Rheumatoid Factor and neumoconiosis in coal miners with rheumatoid arthritis, Arth and Rheum. - 19:4, 732-735, Jul-Aug. 1976.
- 11.- BEUTNER, N.H., CHIRSELSKI, T.P., JORDON, R.E.: Autosensitization in Pemphigus and bullous pemphigoid, Springfield - Illinois, Charles C. Thomas 1970.
- 12.- BIANCO, N.E., PANUSH, R.S., STILLMAN, J.S., et al.: Immunological studies of juvenil rheumatoid arthritis, Arth. and Rheum. 14:6 685-696, 1971.
- 13.- BUTMAN, S., ESPINOSA, L.R., DEL CARPIO, J., OSTERLAND, C.K.: Rheumatoid Pericarditis, rapid deterioration with evidence of local vasculitis, J.A.M.A. 238:22 Nov. 28, 1977.

14.- BRUCE, C., GUILLILAND, FORD D.K., and MANNIK M.: Synthesis by an established lymphocyte cell line from rheumatoid synovium Arth. and Rheum., 21:3 330-336, April 1978.

15.- BRUNNER, C.M., DAVIS J.S.: Characteristics of antinuclear factors in Felty's syndrome, Arth. and Rheum. 13:33, 1070.

16.- CALABRO, J., HOLGERSON, W.G., GIRISH, M., SONPAL, and KHOURY, M.: Juvenil rheumatoid arthritis: A general review and report of 100 patients observed for 15 years, Semin. Arth. and Rheum. 5:3, 257-298, feb. 1976.

17.- CAPLAN, A.: Certain unusual radiological appearances in the chest of coal miners suffering from rheumatoid arthritis, Thorax 8:2 29-35, 1953.

18.- CATHEART, E.S.: Rheumatoid factors in laboratory, diagnostic procedures in the rheumatic diseases. Ed. Cohen A.S. pag. 96 Little Brown Co. Boston 1977.

19.- CAUGHEY, D.E.: The Arthritis of Constantine IX, Ann, rheum. Dis. 33:7, 1974.

20.- COLLINS, R., TURNER, A.R., JOHNSON, A.M., WDLG, O.N., and MCLEAN, L.R.: Obstructive pulmonary disease in rheumatoid arthritis, Arth. and Rheum. 19:1, 15-19. Jan-Feb. 1976.

21.- CONN, L.D., SCHROETER, L.D., and MCDUFFIE, C.F.: Cutaneous vessel immune deposits in rheumatoid arthritis, Arth. and Rheum. 19:1, 15-19, Jan-Feb. 1976.

22.- CHASSON, A.L., GRADY, A.J., and STANLEY, A.: Creatinine Determination, Clin. Path. 35:83, 1961.

23.- FLORIN, A.C., ARANA, R.M., GARCIA, M.O., ROUX, M.B., and HUBSHER, O.: IgG, IgA, IgM and IgD antiglobulins in Juvenil rheumatoid arthritis, Ann. Rheum. Dis. 33:32 32-34, 1974.

24.- GELSON, A., SANDERSON, J.M., and CARSON, P.: Rheumatoid pericardial effusion with heart block treated by pericardiectomy and implantation of permanent pacemaker, Brit. Heart. J. 39:6, 113-115, 1977.

25.- GERSHWIN, M.E., OPELZ, G., TERASAKI, P.I., CASTLESS, J.J., and DAVIS, T.G.: HLA-D and Ia-type alloantigens in juvenil rheumatoid arthritis, Arth. and rheum. 20:1. 1977.

26.- GHAHOUNGHI PAUL.: La Medicina en el Egipto Faraonico, Historia Universal de la Medicina, Tomo I, Ed. Salvat. pag. 95,- 1976.

27.- GOLDMAN, S.M., GALL, E.P., and HAGER, W.D.: Rheumatoid Pericarditis presenting as a mass lesion, Chest 73:4, 550-552

- 42.- LEVI, V.P., MAC QUEEN, A.: The mechanism of neutropenia in Fely's syndrome, Br. J. Haematol. 27:463 1974.
- 43.- LOEBL, D.H., et al.: Gastrointestinal blood loss: Effect of aspirin, fenoprofen and acetaminophen in rheumatoid arthritis as determined by sequential gastroscopy and radioactive fecal markers, J.A.M.A. 237:10,976-81, 7 Mar. 1977.
- 44.- LOGUE, G., and DURHAM, N.C.: Fely's syndrome: Granulocyte-bound immunoglobulin G and splenectomy, Ann. Int. Med. 85:437-442, 1976.
- 45.- MANCINI, G., CARBONARA, A.O., and HEREMANS, G.F.: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion, Immunochemistry 2:235, 1965.
- 46.- MARSH, W.H., FINEGERHUT, B., and MILLER, H.: Determination of urea, Clinical Chemistry 11:624, 1965.
- 47.- MARTINEZ, S., CUETO, C., OCAMPO, A.F.: Artritis Reumatoide Juvenil, Bol. Méd. Hosp. Inf. de México, XXXV:4, 711-717, Jul--Agosto 1978.
- 48.- MENZEL J., STEFFEN, C., KOLARZ, M., and SMOLEN, J.: Demonstration of anticollagen antibodies in rheumatoid arthritis synovial fluid by ¹⁴C radioimmunoassay, Arth. and Rheum. 21:2, - 243-247 Marzo 1978.
- 49.- MILLER, J.J. and FRENCH, W.J.: Myocarditis in Juvenil rheumatoid arthritis, Am. J. Dis. Child. 131, feb. 1977.
- 50.- NATVIG, J.B., and MUNTHE, E.: Self associating IgG Rheumatoid Factor represents a mayor response of plasma cell in rheumatoid inflamatory tissue, Annals of The New York Accademy of Science 256,89-95 1975.
- 51.- NOMEIR, A.M., TURHER, R., et al.: Cardiac involvement in rheumatoid arthritis 79:6, 800-805 Dic. 1973.
- 52.- NIEYERS, O.I, et al.: Rheumatoid Arthritis in a Tribal Xhose population in the Tanskei, Southern Africa, Am. Rheum. Dis. - 36:1, 62-65, Feb. 1977.
- 53.- OHNO, O., and COOKE, D.: Electron microscopic morphology of immunoglobulins aggregates and their interaction in rheumatoid articular collagenous tissue, Arth. and Rheum. 21:5, 516-527, Jun. 1978.
- 54.- OKADA, R.H., and SCHWAN, H.P.: An electrical method to determine hematocrite, RE Transactions on Medical Electronics July 1960.
- 55.- PARK, B.H., and GOOD, R.A.: Immunopathology of collagen diseases Principles of Modern Immunobiology Pebizer Phil. 388-418, 1974

56.- POPE, R.M., KELLER, C.E, and MANNICK, M.: The molecular basis of self association on IgG-Rheumatoid Factor, J. Immunol. 115 2, 365-373, Aug. 1975.

57.- PRAKASH,R., ATASSI, A., POSKE, R., and ROSSEN, M.K.: Prevalence of pericardial effusion and mitral valve involvement in patients with rheumatoid arthritis without cardiac symptoms, New Engl. J. Med. 289:12, 597-600, Sept. 20, 1973.

58.- RAMOS, M., THADDEUS, I.M.: Cerebral vasculitis in Rheumatoid Arthritis, Arc. Neurol. 32, April 1975.

59.- RODNAN, G.P.: Growth and development of rheumatology in The United States: A Bicentennial report, Arth Rheum. 20:6, 1149-1168, 1977.

60.- SCHALLER, J., and WEEDG WOOD, R.J.: Pauciarticular childhood-arthritis: Identification of two distinct subgroups, Arth. Rheum. 19:820, 1976 (Substract).

61.- SCHORN, D., HOUGH, I.P., and ANDERSON, I.F.: The heart in rheumatoid arthritis; South African Med. J. 50:1 Jan 3. 1976.

62.- SHORT CHARLES: The antiquity of rheumatoid arthritis, Arth. and Rheum. 17:3 193-205 May-Jun 1974.

63.- SNORRASON, E.: Landré Beauvais and his gouthé asthenique primitive, Acta Med. Scand. 142, 115-118. 1952 (Suppl. 226).

64.- STIEHM, E.R.: Immunologic disorders in infants and children,- W.B. Saunders Company Philadelphia. London Toronto 1973.

65.- STILL GEORGE FREDERIC, MA, MD, MRCP: On a form of chronic joint disease, Am. J. Dis. Child 132, Feb. 1978.

66.- STURRACK, R.D., SHARMA, J.N., and BUCHANAN, W.W.: Evidence of rheumatoid arthritis in ansient India, Arth. and Rheum. 20:1 42-44 Jan-Feb. 1977.

67.- TAPANES, F.J., RAWSON, A.J. and HOLLANDER, J.L.: Serum immunoglobulins levels in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis, Arth. and Rheum. 15:153-156, 1972.

68.- THADANI, V., IVESON, J.M., and WRIGT, V.: Cardiac tamponade, - constrictive pericarditis and pericardial resection in rheumatoid arthritis, Arth. Rheum. 54:3, 261-69 May. 1975.

69.- THEOPHILOPOULOS, A.M., BURTONBOY, G.L., SPALLESTO, L., and ZIFF, M.: IgG rheumatoid factor and low molecular weight IgM - and association with vasculitis. Arth and Rheum. 17:272, 1974.

70.- VAUGHAN, J.H.: The rheumatoid factors in arthritis and allied-conditions', Hollander J.L. Lea Febiger, Phil. pag. 85-98, - 1966.

- 71.- VEYS, E.M., P.A. GABRIEL, COIGNE, E., and MIELANTS, H.: -
Rheumatoid factor and serum IgG, IgM and IgA levels in rheuma
toid arthritis with vasculitis. Scans. J. Rheum. 5:1-6, 1976.
- 72.- WEISMAN, M., and ZVAIFLER, N.: Cryoinmunoglobulinemia in Felty's
syndrome, Arth. and Rheum. 19:1, 103-109 Jan-Feb. 1976.
- 73.- WEISMAN, M., and ZVAIFLER, N.: Cryoinmunoglobulinemia in rheuma
toid arthritis, J. Clin. Inves. 56, 725-739, Sept. 1975.
- 74.- WERB, Z., MAINARDI, C.L., VALER, C.A., and HARRIS, E.: Endogenous
activation of latent collagenase by rheumatoid synovial cells,
New. Engl. J. Med. 296:18, 1017-1023 May 5, 1977.
- 75.- WUK, C.M., DAVIS, J.S.: Characteristics of antinuclear factors
in Felty's syndrome, Arth. and Rheum. 13:33, 1970.
- 76.- ZUBLER, R.H., NYDEGGER, V., PERRIN, L.H., et al: Circulation -
and intra-articular immune complexes in patients with rheumatoid
arthritis, J. Clin. Inves. 57:5, 1308-1319, May. 1976.
- 77.- ZVAIFLER, N.J.: Further speculation in the pathogenesis of -
joint inflamation in rheumatoid arthritis, Arth. and Rheum. -
13:6, 895-901, Nov-Dec. 1970.