

ESTE EN ESTE AÑO
1124 4
7
2ey

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO S.S.

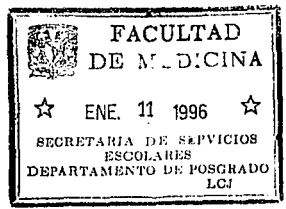
FALLA DE ORIGEN

Revisión de el empleo de criterios de clasificación o diagnóstico en la literatura médica relativa a Artritis Reactiva, Síndrome de Reiter o entidades relacionadas

Protocolo de Tesis para obtener el grado de
Especialista en Reumatología

Presenta

Dr. César Francisco Pacheco Tena



Asesor: Rubén Burgos Vargas

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



México D.F. 1996

DIRECCION DE ENSEÑANZA

1995



Universidad Nacional
Autónoma de México

UNAM



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 está 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.

Contenido:

° Introducción

Antecedentes

Justificación

° Hipótesis

° Objetivos

Objetivo General

Objetivos Secundarios

° Metodología

° Resultados

° Discusión

° Conclusiones

° Apéndices

° Referencias Bibliográficas

I.- Introducción

1.1 Antecedentes

La relación entre la existencia de procesos infecciosos y el desarrollo de manifestaciones articulares ha sido reconocida desde tiempos ancestrales. Su espectro se extiende desde artralgias simultáneas con infecciones extrarticulares, hasta las entidades en las que existe una franca invasión de la cavidad articular por gérmenes patógenos.

En el primer caso, las manifestaciones relacionan claramente en el tiempo de presentación, en la duración de la sintomatología y en la mejoría de las mismas; además, con cierta frecuencia, la intensidad de las manifestaciones articulares concuerda con la del resto del cuadro clínico. En el segundo caso se puede aislar al germen causal de el líquido o membrana sinovial y por lo tanto se constituye lo que se conoce como artritis séptica. La destrucción local es resultado de la capacidad invasiva de la germen infectante y a la respuesta de el huésped contra éste.

Entre estas dos situaciones definidas, se encuentran cuadros articulares cuya presentación se relaciona en forma menos clara con algún proceso infeccioso en el tiempo de la presentación, debido a que el proceso infeccioso frecuentemente se resuelve *Ad Integrum* días o semanas antes del inicio de la sintomatología articular, y la causalidad etiológica no se establece de manera tan clara ya que aun en casos de artritis franca, los cultivos de líquido o tejido sinovial son negativos, además, se asocian de manera inconstante síntomas extrarticulares que no son atribuibles al proceso infeccioso y cuya etiología en relación a la inflamación articular está por determinarse.

Aunque la relación entre procesos infecciosos y sintomatología articular es reconocida desde la antigüedad, es en 1776³ cuando Stoll describe que la triada artitis-urethritis-conjuntivitis puede

presentarse después de un ataque disentérico y cuarenta años después Brodie señala que esto también puede ocurrir también después de algún proceso venéreo.

A principios de este siglo (1916) Fissenger, Leroy en Francia y Reiter¹ en Alemania describen nuevamente esta triada después de ataques disentéricos y las nombran “spirochaetosis arthritica” y “síndrome conjuntival-uretral-sinovial”, respectivamente.

En 1948 Paronen⁴ y en 1966 Noer⁵ describen la ocurrencia epidémica de síndrome de Reiter, el primero de ellos reportó 344 casos después de una epidemia de disentería por *Shigella flexneri* que afectó a 150,000 individuos en Finlandia. Desde estas descripciones la coincidencia de artritis y síntomas de afección muco-cutáneos u oculares a sido conocida como síndrome de Reiter y aunque su relación con procesos infecciosos se encuentra aceptada casi universalmente, su inclusión del antecedente de infección como criterio de clasificación o diagnóstico es ausente o insuficiente. A lo largo de este siglo, el reconocimiento del síndrome de Reiter se ha basado en la presencia de la triada artritis-uretritis-conjuntivitis. Sin embargo es claro que, además de esta triada, existen datos clínicos (afección axial, entesopatía, úlceras orales, etc.) que facilitan el reconocimiento de estos pacientes. De hecho, algunos pacientes que no cumplen con la triada (y como consecuencia no eran diagnosticados como síndrome de muestran algunos de estos síntomas “accesorios”, tienen una evolución clínica similar y una respuesta terapéutica comparable. Esto puso en duda la confiabilidad de esta triada como criterio diagnóstico definitivo y se propusieron nomenclaturas alternativas o de “Síndrome de Reiter incompleto”³ para aquellos pacientes con dos de los elementos de la triada. A principios de la década de los 80 Calin y cols. proponen como criterios para el diagnóstico de Síndrome de Reiter la presencia de una artropatía seronegativa (para factor reumatoide IgM) y asimétrica de predominio en miembros inferiores en

asociación con por lo menos uno de los siguientes datos: uretritis/cervicitis, disentería, enfermedad inflamatoria ocular, afección mucocutánea (balanitis, úlceras orales, queratodermia) siempre y cuando se haya excluido la presencia de Espondilitis anquilosante, artritis Psoriásica o alguna enfermedad reumática bien establecida.

En 1981 el Colegio Americano de Reumatología⁸ propone los criterios preliminares para el diagnóstico definitivo del síndrome de Reiter los cuales se constituyen con lo siguiente: un episodio de artritis periférica con duración de 1 mes y que ocurra en asociación a uretritis y/o cervicitis. Los criterios del Colegio Americano de Reumatología han sido empleados por un número importante de investigadores desde su creación.

El término de artritis reactiva fue propuesto por Ahoven⁵ en 1969 ante la imposibilidad de aislar gérmenes de las articulaciones inflamadas en pacientes en quienes se había demostrado infecciones en otros sitios como precipitantes del cuadro articular. Desde entonces se conoce como artritis reactiva a la inflamación no purulenta de la cavidad articular que ocurre después de una infección, la cual puede ser en cualquier parte del organismo. En 1976 Dumonde⁴, define a la artritis reactiva como aquella en la cual a pesar de conocer la infección desencadenante, no es posible aislar al patógeno en la cavidad articular ni encontrar material antigénico, cuando (a diferencia de la definición de Ahoven) no era posible aislar al germen patógeno pero si recuperar material antigénico de la articulación inflamada, en el contexto de una infección identificada a otro nivel la artritis recibía el término de post-infecciosa. Con técnicas como la inmunofluorescencia o la reacción en cadena de polimerasa, es posible en la actualidad detectar material antigénico de bacterias como Salmonella, Yersinia o Chlamydia^{17,19,28,95,97} las cuales habían sido implicadas en la

patogenia de estas enfermedades desde las descripciones iniciales. El término de artritis post-infecciosa se emplea con menor frecuencia y la definición de artritis reactiva parece incluirla.

Aun cuando el concepto de artritis reactiva parece ser muy claro, su aplicación en trabajos científicos presenta variaciones muy importantes y aun cuando existen criterios propuestos^{4,5}, éstos no son aceptados por la mayoría de los grupos de investigación, presentándose una gran diversidad de criterios de inclusión de pacientes con artritis reactiva.

La fisiopatogenia de la ReA es actualmente uno de los campos mas dinámicos de la investigación básica en reumatología y los resultados a obtener en un futuro cercano muy posiblemente nos permita entender con mayor claridad la relación existente entre los procesos infecciosos y la autoinmunidad.

De ahí la importancia de la existencia de criterios uniformes

Justificación.

El propósito de esta investigación es definir si existe consenso en la literatura médica para la aplicación de criterios diagnósticos y la clasificación de los pacientes con artritis reactiva o Síndrome de Reiter.

La existencia de criterios uniformes favorece una selección mas precisa de pacientes y con ello una comprensión mas clara de los múltiples aspectos de la enfermedad, el entendimiento de la fisiopatología y la reproducibilidad de los ensayos terapéuticos, permitiendo de esta manera un avance uniforme y un acúmulo mas selectivo y útil de conocimiento.

Existen en la actualidad criterios de clasificación o diagnósticos para casi todas las entidades reumáticas y la aceptación de éstos, es elemento común entre la comunidad reumatológica.

En este estudio analizaremos los ensayos médicos disponibles tanto clínicos como básicos, en un intento por establecer la necesidad de crear y aplicar criterios de clasificación para este grupo de entidades.

2. Hipótesis.

No existe uniformidad en la aplicación de criterios diagnósticos o de clasificación en ensayos médicos para la artritis reactiva y entidades relacionadas (Apéndice 2).-

3 Objetivos:

3.1 Objetivo General:

Determinar si existe uniformidad en la aplicación de criterios diagnósticos o de clasificación en el Síndrome de Reiter, artritis reactiva o entidades vinculadas.

3.2 Objetivos Secundarios

3.2.1 Identificar los parámetros utilizados con mayor frecuencia en el diagnóstico o clasificación de este grupo de entidades.

3.2.2 En caso de establecer que no existe un acuerdo para la aplicación de criterios de clasificación o diagnóstico, emitir una recomendación para la creación de éstos, aportando como sugerencia preliminar los resultados obtenidos del análisis en este estudio.

3.2.3 Emitir recomendaciones que contengan los parámetros citados con mayor frecuencia por los diferentes autores.

4. Metodología:

Universo: El universo que constituye el centro del estudio será la literatura científica publicada en los idiomas inglés entre los años de 1980 a 1995 y que contenga a la artritis reactiva o Síndrome de Reiter o cualquiera de sus sinónimos. Los criterios que dicha literatura deberá contener para ser incluida en el estudio serán:

- 1) Haber sido publicado entre 1980 y 1995 en revistas de lengua inglesa
- 2) Contener información sobre artritis reactiva, Síndrome de Reiter o cualquiera de sus sinónimos o términos relacionados señalados en el cuadro (Apéndice 2) como tema central o secundario.
- 3) Haber sido revisada en su versión original, en extenso, y no por resumen o citación por otra persona.

Elaboración de los cuestionarios: El instrumento a partir del cual se obtendrán los datos es el cuestionario que se muestra en el **apéndice 1**. Dicho cuestionario se elaboró una vez definido el objetivo principal a través del siguiente procedimiento:

1. Versión inicial: Dos reumatólogos (RBV y JAPD), desarrollaron un borrador conteniendo preguntas cuyas respuestas permitían obtener información acerca de las

a) Características generales de el trabajo (tipo de estudio, características de los pacientes,,etc)

b) Los criterios de inclusión empleados en la selección de los pacientes.

2. Esta versión fue revisada y corregida por 4 reumatólogos del servicio.

3. Tomando dos artículos seleccionados al azar, 6 reumatólogos, llenaron la forma propuesta

4. Se analizó la diferencia interobservador.

5. Se corrigieron defectos en el cuestionario

6. Por consenso se editó la versión final del mismo

El instrumento final abarca las siguientes áreas:

Observadores: Las variaciones interobservador señaladas en el punto 4 de la sección anterior demostraron la evidencia de serias dificultades en la evaluación realizada por 7 observadores a pesar de contar con instrucciones previas. Por lo tanto, decidimos reducir el número de ellos a 2 (RBV y CPT). Aunque el análisis de concordancia inter e intraobservador corrigió muchas de las discrepancias que encontramos con anterioridad, decidimos revisar y recolectar estos datos por consenso.

Material:

Para elaborar el índice se consultaron de manera automatizada el Med-Line de los años 1980 a 1995, las listas de referencias al final de los artículos, capítulos de libros sobre artritis reactivas, Síndrome de Reiter y términos relacionados.

Análisis de Resultados:

El análisis de los datos será únicamente descriptivo.

Se obtendrá la frecuencia y el porcentaje de cada una de las variables analizadas. Se seleccionarán los parámetros utilizados con mayor frecuencia en los estudios por los distintos autores y grupos. Éstos formarán el núcleo de los parámetros que serán propuestos para el diagnóstico y clasificación de la artritis reactiva y Síndrome de Reiter.

Las definiciones de Artritis reactiva o Síndrome de Reiter, que por su contenido se consideren de interés, serán enumeradas y discutidas, con la intención de avalar las conclusiones finales del estudio.

Resultados:

Como resultado de la búsqueda se encontraron un total de 134 artículos, localizados en las diversas bibliohemerotecas de la ciudad, de los cuales fueron descartados 39, por corresponder a reportes de caso o editoriales. La muestra que se analiza en este reporte es de 95 artículos.

Resultados del grupo total de artículos

En éste se incluyen estudios en los cuales los pacientes son diagnosticados como SR, ReA y 21 términos relacionados.

La mayor parte de estos estudios son básicos (70%), y enfocados a la fisiopatología, un 30% es de corte clínico, básicamente enfocado al diagnóstico.

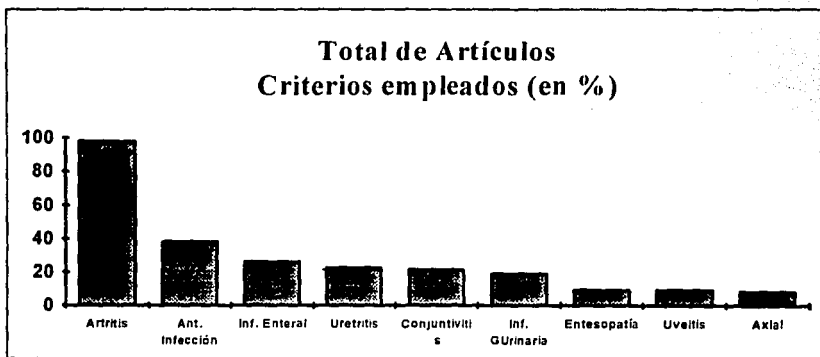
El 50% especifica la edad de sus pacientes, encontrando predominio por la tercera y cuarta década de la vida como inicio de la sintomatología, una quinta parte incluye en los grupos de estudio pacientes juveniles.

La mayor parte de los estudios incluye a pacientes de ambos sexos.

Se emplearon para su análisis diversos substratos, predominando el suero en un 48.8% de los casos, básicamente para la detección de productos derivados de la inflamación o bien elementos o bien elementos articulares que son evidencia del daño articular. Las células mononucleares de sangre periférica se emplearon en un 38%, las células mononucleares del líquido sinovial en un 26%; ambas en la mayoría de los casos para ensayos de proliferación ante antígenos conocidos (muchos de ellos bacterianos). El líquido sinovial (sin células) se empleo en el 20%, analizando factores solubles como anticuerpos o interleucinas, y la membrana sinovial en un 13%. Una minoría de los artículos analiza otros substratos como son la mucosa ileal o la saliva.

El criterio de diagnóstico mas frecuente en el total de los artículos (**Gráfica 1**), es la presencia de artritis, que se encuentra definida en un 100%, aunque solo en la cuarta parte de los estudios se especifica el número de articulaciones afectadas como criterio (mono, oligo o poliartrosis). El antecedente de infección es el segundo criterio en frecuencia (39%), siendo los sitios mas frecuentes (como criterio) la afección gastrointestinal y genitourinaria con 27 y 19 % respectivamente. La corroboración de la infección mediante serología o aislamiento de la bacteria implicada son requisitos poco frecuentes (17 y 11 % respectivamente). Las manifestaciones extrarticulares predominantes son la uretritis (23%), conjuntivitis (21.5%) y con frecuencia menor a 10% se señala a la uveitis, enteritis o manifestaciones cutáneas.

Un 45% de el total de los artículos especifica un número mínimo de criterios que los pacientes deben cumplir para ser diagnosticados y la quinta parte especifica el lapso que debe transcurrir entre la infección y la aparición del resto de los síntomas.



Gráfica 1

Artículos sobre Síndrome de Reiter y entidades relacionadas.

Se definieron como entidades relacionadas a el Síndrome de Reiter a todas aquellas que incluyeran en su denominación el nombre "Reiter" con algún *addendum*, por ejemplo Enteroreiter o Síndrome de Reiter incompleto. Este grupo está formado por 43 artículos.

El criterio mas frecuente es la presencia de artritis (100 %), y aunque el número de articulaciones afectadas se define en solo un 15% de los trabajos. La poliartritis predomina (9.5%). La uretritis y la conjuntivitis fueron los siguientes criterios en frecuencia (51 y 30% respectivamente). La afección mucocutánea (fuera de la uretritis y conjuntivitis) fue considerada como criterio en menos del 10% de los pacientes.

Llama la atención que la triada artritis-uretritis-conjuntivitis se exige como criterio en menos de la tercera parte de los artículos.

El antecedente de infección previa se emplea como criterio en el 16.3% (enteral en 14% y genitourinaria en 4.7%); la corroboración por serología o cultivo se emplea en un 14 y 9.3% respectivamente.

Solo un trabajo especifica el lapso entre el proceso infeccioso y la aparición del resto de la sintomatología. Un 23% emplea criterios previos, predominando los criterios preliminares del Colegio Americano de Reumatología⁸.

Artículos sobre Artritis Reactiva y entidades relacionadas.

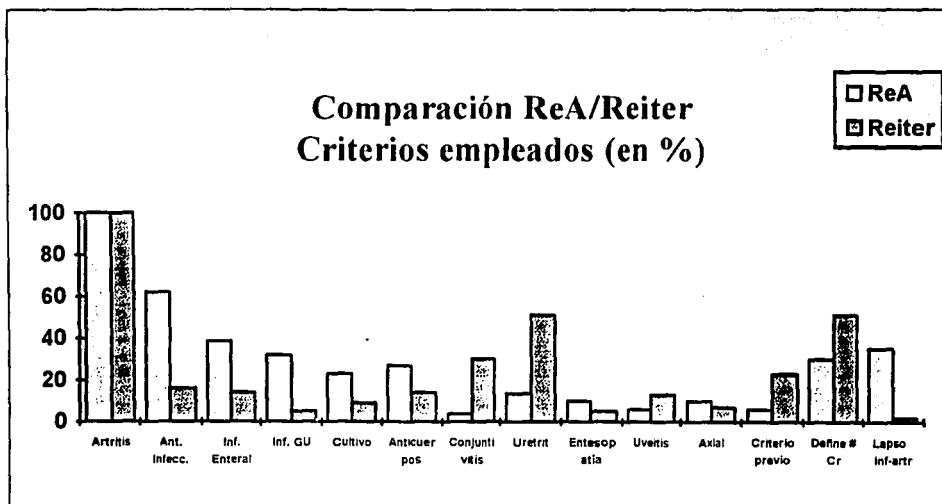
Este grupo de articulos, en total 52; se repite como criterio mas frecuente la artritis, estando presente en la totalidad de los trabajos. El patrón de la artritis se define en el 20% de los articulos,

con un predominio de la oligoartritis en 19%. El segundo parámetro en frecuencia es el antecedente infeccioso el cual se encuentra en 62%; de acuerdo a su localización se acepta como criterio la infección enteral en 38.5% y genitourinaria en 32.7%. La corroboración de la infección por serología o cultivo son criterios en un 27 y 23% respectivamente.

Como manifestaciones mucocutáneas, solo la uretritis rebasa el 10%, quedando bajo esta cifra las manifestaciones oculares y cutáneas. El compromiso axial y la entesitis se menciona en 9.5%.

Solo un 6% de los autores emplea criterios predefinidos, un 30% define un número mínimo de criterios y el intervalo entre el proceso infeccioso y la aparición de síntomas articulares está definido en el 30% de los trabajos.

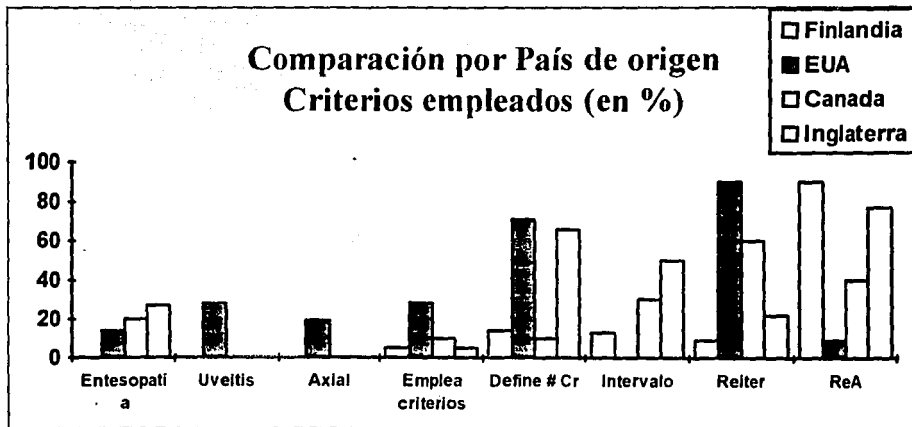
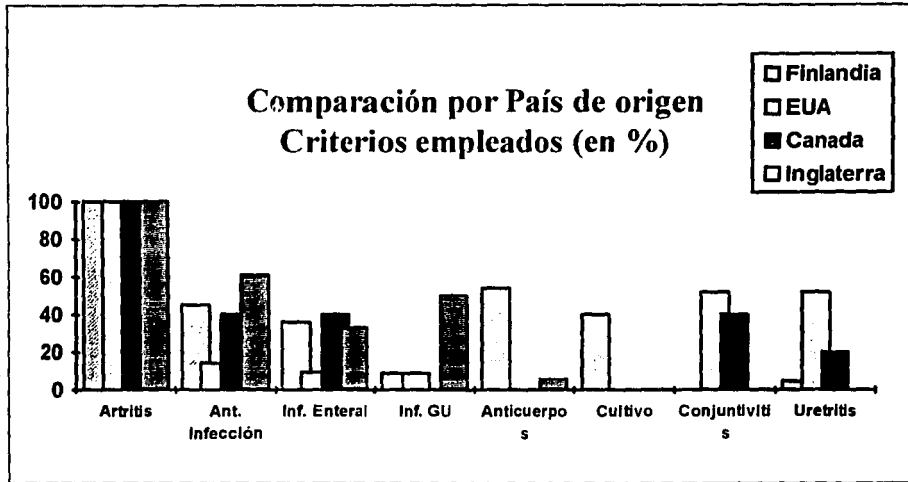
Una comparación entre la frecuencia de uso de los criterios mas importantes entre SR y ReA, se expone en la gráfica 2



Gráfica 2

Comparación de los artículos de acuerdo a su país de origen

Una proporción importante de los trabajos (73%), fueron escritos en 4 países (Finlandia, Inglaterra, Canadá y Estados Unidos), y se compara en las dos gráficas siguientes las diferencias en el empleo de criterios entre estos grupos de trabajos.



Los artículos Finlandeses tienen como características principales utilizar casi de manera exclusiva el término ReA sobre SR, emplear con frecuencia el antecedente de infección como criterio, y corroborarlo por serología o cultivo, no dando importancia a las manifestaciones muco-cutáneas, por el contrario, no definen un número mínimo de criterios ni emplean criterios preestablecidos. Los artículos estadounidenses se refieren en su mayoría al SR, dan poca importancia al antecedente infeccioso o su corroboración, emplean con frecuencia la triada artritis-uretritis-conjuntivitis, definen el número mínimo de criterios y emplean criterios preestablecidos. Los artículos ingleses y canadienses parecen ocupar un punto intermedio entre ambos.

Algo que debe mencionarse, es que la mayoría de los artículos estadounidenses analizados fueron publicados en la primera mitad de la década pasada (1980-9) en tanto que los artículos europeos son más recientes. Es necesario aclarar que la selección de los artículos analizados, estuvo determinada solo por su disponibilidad en las hemerotecas locales.

Definiciones empleadas en la literatura médica para denominar a la Artritis Reactiva o al Síndrome de Reiter.

Al analizar de manera particular las definiciones que algunos autores emplean, la ausencia de un concepto uniforme es más notoria, evidenciando una marcada discordancia en los criterios empleados para la selección de pacientes.

A continuación, se presenta la traducción de los criterios empleados en algunos trabajos selectos, y su análisis.

- Granfors K, Jalkanen S, Lindberg et al. Lancet 1990;335:685-88

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, bacteriológicos y serológicos.

- No se especifican las características clínicas del proceso infeccioso ni de la artropatía como el patrón o la duración, no se especifica el lapso entre el proceso infeccioso y la aparición de síntomas articulares, se descarta la sintomatología axial, ligamentaria o mucocutánea como criterio de inclusión y no se especifica número mínimo de criterios.

- Mielants H, Veys-E, Joos-R et al. J Rheumatol 1987;14:456-8.

El diagnóstico de artritis reactiva se realizó si presentaban compromiso oligoarticular asimétrico de grandes y pequeñas articulaciones, particularmente de extremidades inferiores, en la mayoría de los casos acompañado de sacroiliitis y entesopatías, se deben excluir además otras enfermedades articulares inflamatorias.

- No se menciona el antecedente infeccioso, su corroboración o asociación temporal como criterio, no se especifica si el compromiso articular debe ser inflamatorio para considerarlo presente, ni se precisa la duración mínima, no se define si la sacroiliitis es clínica o radiológica ni las maniobras o hallazgos para establecer su presencia y lo propio ocurre con la afección a entesis. No se especifica el número mínimo de criterios.

- Maki-Ikola O, Pulz M, Heesemann J, et al. Ann Rheum Dis 1992;51:1247-9.

El diagnóstico de los pacientes se basó en la imagen clínica típica (diarrea, dolor abdominal, vómito y/o artritis) y niveles de anticuerpos contra yersinia claramente elevados detectados por ELISA.

- Se define el antecedente infeccioso y su corroboración serológica, sin mencionar el cultivo, no se especifica el lapso entre la aparición del proceso infeccioso y la aparición de los síntomas articulares; de la artritis no se

menciona patrón o duración mínima, se descartan a la afección axial, entesopatia o síntomas mucocutáneos como criterios.

- Braun J, Laitko S, Terharne J, et al. J Rheumatol 1994;21:1702-7.

El diagnóstico de artritis reactiva se basa en una infección sintomática del tracto intestinal o genitourinario precede el inicio de síntomas articulares por 1 a 4 semanas.

- Se establece el proceso infeccioso como antecedente y se señala el lapso que debe transcurrir entre éste y la aparición de los síntomas articulares, no se dá importancia a el aislamiento del germen en cultivo o bien a su detección por serología, no se especifica si la afección articular requiere de inflamación o solo dolor, no se incluye sintomatología axial, de entesis o afección mucocutánea.

- Valtonen V, Leirisalo M, Penttiläinen P, et al. Ann Rheum Dis 1985;44:399-405.

Los criterios diagnósticos para artritis reactiva fueron los siguientes: Criterios generales: artritis, HLA-B27 positivo, no evidencia clínica o microbiológico de artritis purulenta, exclusión de otros desórdenes reumáticos conocidos como gota, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

Criterios diagnósticos adicionales: Artritis por yersinia: coprocultivo positivo para yersinia y/o serología positiva con títulos a 1:320 o mayores. Artritis por salmonella: coprocultivo positivo para salmonella y/o prueba de Widal positiva a título de 1:320 o mayor. Artritis por shigella: coprocultivo positivo a shigella. Artritis por Chlamydia trachomatis: Aislamiento de Chlamydia de cérvix o uretra positivo y/o anticuerpos contra C. Trachomatis a título igual o mayor de 1:256 en mujeres y 1:128 en hombres. Artritis reactiva gonocócica: Aislamiento de Neisseria gonorrhoeae de cérvix o uretra y no evidencia clínica o microbiológica de artritis purulenta.

- Se establece el antecedente infeccioso y su corroboración tanto por serología como por cultivo, no se especifica el lapso entre la aparición del proceso infeccioso y el inicio de la sintomatología articular, no se especifica el

patrón o duración mínima de la inflamación articular, se emplea al HLA B27 como criterio y se excluyen la afección a entesis, esqueleto axial o síntomas mucocutáneos.

- Sieper J, Braun J, Brandt, et al. J Rheumatol 1992;19:1236-42.

Artritis reactiva se define como una oligo- o monoartritis, asociada en algunos casos a manifestaciones oculares o genitales de artritis reactiva, con una historia de uretritis o gastroenteritis en las 4 semanas previas.

- Se menciona la presencia de manifestaciones clínicas sugestivas de infección, sin embargo esto no se especifica, ni se da importancia a la corroboración serológica, se define la presencia de inflamación articular como criterio pero no se especifica la duración mínima, no se da importancia a la entesopatía o a la sintomatología axial.

- Braun J, Grolms M, Dister A, et al. J Rheumatol 1994;21:1702-7.

El diagnóstico de artritis reactiva se realizó si una infección sintomática de del tracto urogenital o intestinal precede el inicio de los síntomas articulares por 1 a 4 semanas.

- Se menciona el antecedente infeccioso, pero no se da importancia a la corroboración por cultivo o serología, no se precisan las características de la afección articular, ni se incluye a las manifestaciones axiales, entesopatía o sintomatología mucocutánea.

- Podell T, Wallace D, Fishbein M, et al. Arthritis Rheum 1982;25:232-4

La paciente presentó poliartrosis de rodillas, tobillos, muñecas y hombros, presentó además lumbalgia, cistitis recurrente y varios episodios de conjuntivitis, el estudio radiográfico mostró sacroiliitis unilateral y dos erosiones en sus articulaciones metatarsofalángicas. Su antígeno HLA-B27 era positivo, el resultado del factor reumatoide (látex) fue negativo al igual que los

anticuerpos antinucleares, de acuerdo a estos hallazgos, la paciente fue diagnosticada como portadora de síndrome de Reiter.

- En este caso el antecedente infeccioso o su corroboración no fueron considerados, se menciona el patrón de afección articular pero no se especifica la duración mínima. Se mencionan la presencia de cambios radiográficos, síntomas mucocutáneos y serología; sin embargo no se especifica el número mínimo de criterios para establecer el diagnóstico.

- Nashel D, Petrone D, Ulmer C, et al. J Rheumatol 1986;13:364-7.

El Síndrome de Reiter se define como una artropatía seronegativa mas uno o mas de los siguientes: una historia de uretritis/cervicitis, enfermedad ocular inflamatoria o enfermedad mucocutánea.

- En este caso se considera el antecedente infeccioso a nivel urogenital, sin embargo no se da importancia a la corroboración bacteriológica o serológica, se menciona la afección articular sin que la inflamación sea un requisito, no se menciona el patrón o duración de la artropatía, aunque se especifica la ausencia del factor reumatoide, no se menciona la afección axial o a entesis.

- Paquin J, Rosenthal L, Esdaile J et al. Arthritis Rheum 1983;26:217-20.

Pacientes con oligoartritis asimétrica, predominantemente de miembros inferiores y uretritis y/o conjuntivitis concomitante fueron considerados como portadores de síndrome de Reiter.

- No se especifica si la uretritis es secundaria a infección o es una manifestación asociada al cuadro articular; se especifica el patrón de la artritis, pero no se define su duración, no se menciona la afección axial o la entesopatía.

Términos relacionados:

La presencia de nomenclatura uniforme es de gran utilidad para la reproducción de la experiencia de un grupo en los ensayos realizados por otros investigadores. Se han seleccionado para su análisis, a aquellos trabajos que definen a éstos pacientes utilizando nomenclatura distinta a “Reactive Arthritis” o “Reiter’s Syndrome”, aunque son sin duda entidades relacionadas. La utilidad de la segregación de los pacientes en estos “subgrupos” no es definida por los autores, es, en la mayoría de los casos arbitraria y generalmente su uso se limita al grupo que las origina.

1. **Acute Reactive Arthritis:** Artritis reactiva (corroborando el antecedente de infección) con duración de la sintomatología menor de 6 meses. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenmann S, et al. *Arthritis Rheum* 1994;37:23-31
2. **Complete Reiter’s Syndrome:** Síndrome de Reiter de acuerdo a los criterios de el CAR, más afección ocular o mucocutánea: Horowitz S, Horowitz J, Taylor-Robinson D et al. *J Rheumatol* 1994;21:877-92
3. **Chlamydia Induced Arthritis:** Artritis con un cultivo positivo de *Chlamydia trachomatis* obtenido de uretra o cérvix. Kvein T, Glennas A, Melby K, et al. *J Rheumatol* 1994;21: 115-22
4. **Chronic Reactive Arthritis:** Artritis reactiva (corroborando el antecedente de infección) con duración de la sintomatología mayor de 6 meses. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S et al. *Arthritis Rheum* 1994;37:23-31
5. **Entero ReA:** Artritis más uno de los siguientes
 - a) Coprocultivo positivo para *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter* o *Shigella*
 - b) Presencia de anticuerpos séricos contra *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter* o *Shigella* a títulos que exceden en 2 desviaciones estándar a los valores de donadores sanos en por lo menos 2 subtipos (IgM, IgG, IgA). Kvein T, Glennas A, Melby K, et al., *J Rheumatol* 1994;21: 115-22

6. **Entero Reiter's Syndrome:** Síndrome de Reiter de acuerdo a los criterios preliminares de el Colegio Americano de Reumatología que aparece posterior a disentería. Horowitz S, Horowitz J, Taylor-Robinson D, et al *J Rheumatol* 1994;21:877-92
7. **Possible ReA:** Pacientes con enfermedad autolimitada, sin datos de artritis 24 semanas despues del evento inicial y con cultvos o exámenes serológicos negativos. Kvein T, Giennas A, Melby K, et al. *J Rheumatol* 1994;21: 115-22
8. **Reactive Enthesitis:** Desarrollo de entesitis en los dos meses siguientes a el inicio de infección enteral. Thompson. G., Alfa M, Orr K, et al *J Rheumatol* 1994;21:132-7.
9. **Seronegative peripheral arthritis:** Pacientes con artritis periférica seronegativa sin historia de uretritis, conjuntivitis o diarrea y sn evidencia de compromiso espinal, psoriasis o manifestaciones mucocutáneas de Síndrome de Reiter. Sumbrook P, Mc Guigan L, Champion D, et al. *J Rheumatol* 1985;12:526-28
10. **Sexually Acquired Reactive Arthritis:** La presencia de sinovitis estéril, con o sin datos adicionales, que ocurre en asociación a una uretritis no gonocóccica definida adquirida sexualmente. Keat A, Thomas B, Taylor-Robinson D. *Ann Rheum Dis* 1980;39:431-7.
11. **Sexually-Acquired Reactive Arthritis:** Pacientes con oligoartritis, uretritis y una nueva pareja sintomática en los pasados 3 meses. Wordworth B, Hughes R, Allan I, et al, *Br J Rheumatol* 1990;29:208-10
12. **Suspected Sexually Acquired Reactive Arthritis:** Pacientes con oligoartritis y uretritis sin antecedente de alteraciones intestinales en los meses previos y sin historia de nuevos contactos sexuales recientes. Wordworth B, Hughes R, Allan I, et al; *Br J Rheumatol* 1990;29:208-10
13. **Undifferentiated Oligoarthritis:** Se establece el diagnóstico al excluir otra enfermedad reumática en pacientes con menos de 5 articulaciones inflamadas. Braun J, Grolms M, Distler A et al. *Arthritis Rheum* 1994;21:1702-07

14. Undifferentiated persistent arthritis: Pacientes con mono, oligo o poliartritis persistente a 24 semanas que no llenen criterios de ReA o algún otro diagnóstico reumatológico definido. .

Kvein T, Glennas A, Melby K, et al.. J Rheumatol 1994;21: 115-22

15. Yersinia Arthritis: El diagnóstico se basó en la imagen clásica de la artritis reactiva (de acuerdo a una referencia del mismo autor) y un título elevado de anticuerpo por aglutinación (mayor de 1:160) contra Yersinia enterocolítica o coprocultivo positivo para este mismo microorganismo. Leirisalo-Repo M, Suoranta H.: Arthritis Rheum 1988;31:533-7.

16. Yersinia triggered reactive arthritis: Hallazgos clínicos, bacteriológicos y serológicos (por ELISA encontrando títulos de por lo menos 4 desviaciones estándar sobre donadores sanos).

Mehrilati-Palo R, Söderstrom K, Laheesmä R et al. Ann Rheum Dis 1991;57:87-90

Discusión

No existe uniformidad en la aplicación de criterios de diagnóstico o clasificación para Síndrome de Reiter o Artritis reactiva y aún más, los criterios empleados por los distintos grupos difieren de manera significativa, lo que repercute en una selección irregular de los pacientes que puede explicar las diferencias en los resultados obtenidos.

En Síndrome de Reiter los criterios empleados con mayor frecuencia son: Artritis, uretritis y conjuntivitis, el resto de los criterios empleados, no rebasa el 20% en frecuencia. La triada artritis-uretritis-conjuntivitis, se emplea tan solo en la tercera parte de los estudios.

Los criterios preliminares del Colegio Americano de Reumatología se emplean en la cuarta parte de estudios de Síndrome de Reiter, lo que demuestra poca aceptación. El antecedente infeccioso es ignorado en el 84% de los casos, en oposición a las definiciones clásicas de Reiter y Paronen.

Por lo anterior, parece que con más frecuencia, la definición del Síndrome de Reiter corresponde solo a la descripción de un cuadro clínico en donde la afección articular se asocia a manifestaciones en mucosas y se aleja de consideraciones etiopatogénicas, sin embargo, pocos ensayos describen al Síndrome de Reiter.

En Artritis Reactiva el criterio empleado con mayor frecuencia es la presencia de artritis, seguida por el antecedente infeccioso en poco más del 60%. Algo que es notorio, es la poca importancia que se le da a la corroboración de esta infección mediante cultivo o serología, y a lo cual se considera como criterio de diagnóstico o inclusión en tan solo una tercera parte de los estudios. Esto es muy relevante, ya que la artritis reactiva se define como un evento de inflamación articular que ocurre en presencia de un proceso infeccioso demostrado y que se localiza fuera de la cavidad

articular, por lo cual hablar de una artritis reactiva en ausencia de una infección demostrada, es una aseveración cuestionable.

Un factor que sin duda ha influido en una menor frecuencia de la corroboración de la infección como base para establecer el diagnóstico de ReA, es que en un porcentaje significativo de pacientes con cuadro clínico sugestivo de ReA, no es posible establecer la presencia del proceso infeccioso. Algunos de estos pacientes cursan con infecciones subclínicas, o bien, han recibido antibioticoterapia previa a la aparición de sintomatología articular y, por este motivo u otros (limitaciones técnicas en el caso de *Ch. trachomatis*), no es posible aislar al patógeno mediante cultivo.

La serología parece en estos casos ser una opción adecuada, sin embargo hay resultados discordantes, con presencia tanto de falsas positivas como de falsas negativas, además de la incapacidad de definir la presencia de infección antigua o reciente en algunos casos con titulaciones ambiguas⁸⁰.

Sin embargo, la identificación del antecedente infeccioso y su corroboración es de gran importancia para establecer un diagnóstico de certeza. Para los casos en los cuales existe sospecha clínica de un proceso infeccioso, y no es posible corroborarlo mediante cultivo o serología, una nomenclatura mas cauta como **artritis reactiva probable**, es una opción.

La presencia de inflamación articular, con determinación negativa de factor reumatoide, en ausencia de sintomatología infecciosa previa, ante la incapacidad de demostrar un proceso infeccioso subclínico y en ausencia de manifestaciones mucocutáneas, puede sugerir el término de **oligoartritis seronegativa** o de **artritis seronegativa indiferenciada**.

La definición de la afección articular es muy relevante, es especial precisar el componente inflamatorio y establecer (como en el caso de los criterios preliminares para SR) una duración mínima, sería recomendable incluir (como lo hacen algunos autores), la seronegatividad al factor reumatoide y a anticuerpos antinucleares, ya que a diferencia de otras formas de espondiloartropatías, esta entidad es de presentación aguda, el componente axial (cuando se presenta) es más tardío, y puede en algunos casos confundirse con formas de inicio oligoarticular e insidioso de artritis reumatoide o con menor probabilidad con una enfermedad del tejido conectivo cuyo inicio sea predominantemente articular. Algo que apoya lo anterior es que el ratio masculino/femenino en esta enfermedad es menor que en el resto de espondiloartropatías y que la edad de presentación es en edad reproductiva.

Un aspecto al cual se presta poca importancia, es la presencia de entesopatía, que es altamente específico para este grupo de patologías (espondiloartropatías seronegativas) y cuya sensibilidad es también alta, como se ha demostrado en pacientes con espondiloartropatía juvenil, diferenciando desde etapas tempranas de la afección a este grupo de pacientes de el resto de formas de Artritis Reumatoide Juvenil¹¹.

La presencia de manifestaciones extraarticulares gozan de poca aceptación como criterios de diagnóstico o inclusión, lo cual es apoyado por una baja incidencia en algunas series.

Algo evidente es que no existen criterios diagnósticos predefinidos que gozen de aceptación entre los distintos grupos que trabajan en ReA. El 90% de los autores utilizan criterios autónomos e incluso, dos terceras partes, ni siquiera definen un número mínimo, mediante los cuales el diagnóstico de artritis reactiva se establece.

Una evidencia de esta "autonomía" en el establecimiento y aplicación de criterios, son las diferencias regionales entre los estudios analizados.

Otro factor de confusión, es la existencia de términos redundantes (Apéndice 2), cuya aplicación se limita en la mayoría de los casos, al grupo de investigadores que los originó, su utilidad es cuestionable, debido a que originan una segregación arbitraria, limitando el número de pacientes disponibles para los ensayos, y el beneficio de esta división no ha sido bien establecido por el grupo que las origina. Finalmente la disección de la artritis reactiva en estos subgrupos, lejos de definir con mayor precisión a un grupo de pacientes, favorece la confusión, ya que muchas de éstas definiciones son también incompletas.

Por lo anterior es clara la necesidad de postular criterios que cumplan con el concepto de la artritis reactiva, tomando en cuenta las opiniones de los investigadores en este campo. Un mecanismo para lograr lo anterior, es recoger a opinión de investigadores reconocidos en este campo, mediante el envío de un cuestionario diseñado *ex profeso* planteando la importancia de homogenizar criterios, e invitándolos a participar sobre la inclusión o exclusión de criterios y nomenclaturas específicos. Este cuestionario se encuentra actualmente en fase de elaboración.

Conclusiones

° No existe uniformidad en la aplicación de criterios de diagnóstico o clasificación para Síndrome de Reiter o Artritis reactiva y aún mas, los criterios empleados por los distintos grupos difieren de manera significativa.

° En Síndrome de Reiter los criterios empleados con mayor frecuencia son: Artritis, uretritis y conjuntivitis, el resto de los criterios empleados, no rebasa el 20% en frecuencia. La tríada artritis-uretritis-conjuntivitis, se emplea tan solo en la tercera parte de los estudios. Los criterios

preliminares del Colegio Americano de Reumatología se emplean en la cuarta parte de estudios de Síndrome de Reiter, lo que demuestra poca aceptación. El antecedente infeccioso es ignorado en el 84% de los casos.

° En Artritis Reactiva el criterio empleado con mayor frecuencia es la presencia de artritis, seguida por el antecedente infeccioso en poco más del 60%. La corroboración de esta infección mediante cultivo o serología, se considera como criterio de diagnóstico o inclusión en tan solo una tercera parte de los estudios.

° Debe trabajarse mediante consenso en la desaparición de términos redundantes.

° Es clara la necesidad de postular criterios que cumplan con el concepto de la artritis reactiva, pero ante la diversidad de opiniones es necesario tomar en cuenta las opiniones de los investigadores en este campo. Un mecanismo para lograr lo anterior, es el envío de un cuestionario a investigadores reconocidos planteando la importancia de homogenizar criterios, recogiendo su impresión sobre la inclusión o exclusión de criterios específicos. Este cuestionario se encuentra actualmente en fase de elaboración.

Apéndice 1

1. Ficha bibliográfica completa y sitio de origen: _____

2. Tipo de departamento: _____

3. Tipo de estudio¹: _____ 4. N°. de gpos. de estudio²: _____ N°. pac²: _____ H: 1 2 9, M: 1 2 9.

Edad³: _____ Adultos: 1 2 9, Juveniles: 1 2 9, 5. Gpo. étnico: Caucásicos: 1 2 9, No Caucásicos: 1 2 9.

6. UNIVERSO DE ESTUDIO⁴
 Pacientes⁵: 1 2, Sangre periférica: CMN: 1 2, Sueros: 1 2, Liq. sinovial: CMN: 1 2, Líquido: 1 2.

Membrana sinovial: 1 2, Otros: _____

7. DIAGNOSTICO

Nombres(s)⁶: _____

| CRITERIOS ⁷ | 1 ⁸ | 2 ⁹ | 3 ¹⁰ |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|
| Infección previa: | 1 2 9 | 1 2 9 | 1 2 9 |
| Gentourinaria | 1 2 9 | 1 2 9 | 1 2 9 |
| Enteral | 1 2 9 | 1 2 9 | 1 2 9 |
| Otro ¹¹ | _____ | _____ | _____ |
| Diagnóstico: | | | |
| Cultivo | 1 2 9 | 1 2 9 | 1 2 9 |
| Anticuerpos | 1 2 9 | 1 2 9 | 1 2 9 |
| Otro medio ¹² | _____ | _____ | _____ |
| Germen(es) identificado(s) ¹³ | _____ | _____ | _____ |
| Sínt. de infec. ^{9,10} U/Ce/V/Ds/Di ¹¹ Otro ¹² | ____/____/____/____ | ____/____/____/____ | ____/____/____/____ |
| Artritis: | | | |
| Poli/mono/oligo ¹⁵ | ____/____/____ | ____/____/____ | ____/____/____ |
| Axial | 1 2 9 | 1 2 9 | 1 2 9 |
| Entesitis | 1 2 9 | 1 2 9 | 1 2 9 |
| Mucositis ¹² U/E/Co/O ¹¹ Piel ¹³ | ____/____/____/____ | ____/____/____/____ | ____/____/____/____ |
| Uvertis- | 1 2 9 | 1 2 9 | 1 2 9 |
| HLA-B27 | 1 2 9 | 1 2 9 | 1 2 9 |

Otros grupos no espondiloartropatías incluidos en el estudio: AR: 1 2, ARJ: 1 2, OA: 1 2, Otros: 1 2.

¿Existió un número mínimo de criterios para el diagnóstico?: 1 2 9.

¿Se especifica el intervalo de tiempo entre el proceso infeccioso y la aparición de los síntomas musculoesqueléticos?: 1 2 9.

En el caso de varios gérmenes involucrados: ¿Se dió más importancia a alguno de ellos?: 1 2 9.

¿Las investigaciones del estudio influyeron en el diagnóstico final de los pacientes?: 1 2 9.

FALLA DE ORIGEN

INSTRUCCIONES:

Todas las opciones deben ser contestadas. No deben quedar espacios en blanco. Las opciones de respuesta corresponden a las siguientes claves.

Claves: 1 = Si 2 = No 9 = Desconocido.

- 1 Tipos de estudio: 1. Clínico: a) diagnóstico, b) tratamiento. 2. Básico: a) diagnóstico, b) tratamiento c) fisiopatología. 3. Mixto.
- 2 Consonar en número.
- 3 La edad se expresa como promedio \pm desviación estandar.
- 4 Universo de estudio es el material con que se realizaron las investigaciones para alcanzar el objetivo(s) principal(es).
- 5 En el caso de estudios exclusivamente clínicos.
- 6 Nombre del diagnóstico es aquel que designa al gpo. de estudio principal en el idioma de la publicación (Reiter's syndrome, BASE syndrome, etc.).
- 7 Los aspectos que se toman en cuenta son aquellos que se toman como criterios para el diagnóstico exclusivamente y no aquellas pruebas realizadas para el estudio del paciente.
- 8 Las columnas 1-3 indican los grupos de estudio incluidos y se tiene que especificar el nombre del diagnóstico de estos en el idioma de la publicación.
- 9 Se toman en cuenta los síntomas de infección cuando no se aisló o identificó el germen con técnicas objetivas y el diagnóstico de pasa en la sospecha del evento infeccioso.
- 10 En cada espacio se tiene que consignar la respuesta de acuerdo con la clave establecida para la opción. **NO OLVIDE OCUPAR TODOS LOS ESPACIOS.**
- 11 U = Uretritis, E = Enteritis, Ce = Cervicitis, Co = Conjuntivitis, V = vaginitis, Ds = Disentería, Di = Diarrea, O = Otros.
- 12 Mucositis: Manifestaciones inflamatorias sin relación con proceso infeccioso.
- 13 Piel: Incluye manifestaciones del tipo queratoderma blenorragico y eritema nudoso.
- 14 Especificar el tipo.
- 15 Artritis periférica. Mono: 1 articulación, Oligo: 2-4 articulaciones, Poli: mas de 5 articulaciones.

OBERVACIONES:

Apéndice 2:

Términos relacionados a Artritis reactiva o Síndrome de Reiter:

1. Chlamydia induced arthritis
2. Chlamydia induced Reiter's disease
3. Enteric Reiter's syndrome
4. Entero reactive arthritis
5. Incomplete Reiter's syndrome
6. Possible reactive arthritis
7. Possible Reiter's syndrome
8. Post-dysenteric reactive arthritis
9. Post-dysenteric Reiter's syndrome
10. Post-enteric Reactive arthritis
11. Reactive arthritis probable Yersinia triggered
12. Reactive enthesitis
13. Reiter's disease
14. Seronegative arthritis
15. Sexually acquired reactive arthritis
16. Sexually-acquired Reiter's syndrome
17. Undifferentiated oligoarthritis
18. Undifferentiated seronegative oligoarthritis
19. Yersinia arthritis
20. Yersinia triggered reactive arthritis

Referencias Bibliográficas

1. Reiter, H.: Ueber eine bisher unerkannte Spirochäteninfektion (Spirochetosis arthritica). Dtsch. Med. Wschr. 1915;5:1916
2. Bauer-W, Engleman-E: Syndrome of unknown aetiology characterized by urethritis, conjunctivitis and arthritis (so called Reiter's disease) Trans. Assn. Am. Phy. 57:307:1942.
3. Arnett-F, Mc Clumpsky-O, et al. Incomplete reiter's syndrome: Discriminating features and HLA-W27 in diagnosis. Ann Int Med 1976;84:8-14.
4. Ahoven-P, Sievers-P, Aho-K. Arthritis associated with *Yersinia enterocolitica* infection. Acta Rheum Scand 1969;12:232-7
5. Hughes-R, Keat-A: Reiter's Syndrome and Reactive Arthritis: A current view. Sem Arthritis Rheum 1994;24:190-210.
6. Keat-A: Reiter's Syndrome and reactive arthritis in perspective: N Eng J Med 1983;309:1606-15.
7. Paronen -I: Reiter's disease: a study of 344 cases observed in Finland. Acta Med Scand 1948;212:1-112
8. Wilkens-R, Aminet-F, Bitter-T et al. Reiter's Syndrome: Evaluation of preliminar criteria for definite diagnosis. Arthritis Rheum 1981;24:844-49.
9. Bardin-T, Enel-C, Cornelis-F, et al: Antibiotic treatment of venereal disease and Reiter's syndrome in a greenland population. Arthritis Rheum 1992; 35 (2): 190-194.
10. Barkley-D, Allard-S, Feldmann-M, et al: Increased expression of HLA-DQ antigens by interstitial cells and endothelium in the synovial membrane of rheumatoid arthritis patients compared with reactive arthritis patients: Arthritis Rheum 1989; 32 (8): 955-963.
11. Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J.: The early clinical recognition of juvenile-onset ankylosing spondylitis and its differentiation from juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1995;38:835-44.

12. Boyer-G, Lanier-A, Templin-D, et al: Spondyloarthropathy and rheumatoid arthritis in Alaskan yupik eskimos. *J Rheumatol* 1990; 17: 489-496.
13. Braun-J, Grolms-M, Distler-A, et al: The specific antibacterial proliferation of reactive arthritis synovial T cells is not due to their higher proportion of CD45RO+ cells compared to peripheral blood. *J Rheumatol* 1994;21:1702-1707.
14. Braun-J, Laitko-S, Trehanie-J, et al: Chlamydia pneumoniae- a new causative agent of reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53: 100-105.
15. Breedveld-F, Lafeber-G, Siebert-C, et al: Elastase and collagenase activities in synovial fluid of patients with arthritis. *J Rheumatol* 1987;14:1008-1012.
16. Cross-S, Hazleton-R: Correlation of disease activity and drug therapy with the autologous mixed lymphocyte reaction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985;44: 224-231.
17. Davis-P, Stein-M, Latif-A, et al: Acute arthritis in Zimbabwean patients: possible relationship to human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1989;16:346-348.
18. Degré-M, Mellbye-O, Jenssen-C: Immune interferon in serum and synovial fluid in rheumatoid arthritis and related disorders. *Ann Rheum Dis* 1983;42:672-676.
19. Dougados-M, Maetzel-A, Miyiyawa-M : Evaluation of sulphasalazine in the treatment of spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 1992: 51:955-958.
20. Duvic-M, Johnson-T, Rapini-R, et al: Acquired immunodeficiency syndrome associated Psoriasis and Reiter's syndrome. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1622-1632.
21. Edmonds-J, Macauley-D, Tyndall-A, et al: Lymphocytotoxicity of anti-Klebsiella antisera in ankylosing spondylitis and related arthropathies. *Arthritis Rheum* 1981; 24(1): 1-7.
22. Erdesz-S, Shubin-S, Shoch-B, et al: Spondyloarthropathies in circumpolar populations of Chukotka (Eskimos and Chukchi): Epidemiology and clinical characteristics. *J Rheumatol* 1994; 21:1101-1104.
23. Fay-A, Trudgett-A, McCrea-J, et al: Detection and partial characterization of human B cell colony stimulating activity in synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1985;60: 316-322.

24. Freemont-A, Denton-J: Disease distribution of synovial fluid mast cells and cytophagocytic mononuclear cells in inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985;44: 312-315.
25. Gobelet-C, Gerster-J: Synovial fluid lactate levels in septic and non septic arthritides. *Ann Rheum Dis* 1984: 43:742-745.
26. Granfors-K, Jalkanen-S, von Essen-R, et al: Yersinia antigens in synovial fluid cells from patients with reactive arthritis. *N Engl J Med* 1989; 320: 216-221.
27. Granfors-K, Jalkanen-S, Lindberg-A, et al: Salmonella lipopolysaccharide in synovial cells from patients with reactive arthritis. *Lancet* 1990;335: 685-88.
28. Granfors-K, Jalkanen-S, von Essen-R, et al: Yersinia antigens in synovial fluid cells from patients with reactive arthritis. *N Engl J Med* 1989;26:216-221.
29. Grumet-F, Fendly-B, Engleman-E: Monoclonal anti-HLA-B27 antibody (B27M): production and lack of detectable typing difference between patients with ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, and normal controls. *Lancet* 1981: 25: 174-175.
30. Hedin-P, Weitoft-T, Hedin-H, et al: Serum concentrations of hyaluronan and proteoglycan in joint disease. Lack of association. *J Rheumatol* 1991; 18: 1601-1605.
31. Hermann-E, Mayet-W, Thomssen-H, et al: HLA-DP restricted chlamydia trachomatis specific synovial fluid T cell clones in Chlamydia induced Reiter's disease. *J Rheumatol* 1992;19:1243-1246.
32. Horowitz-S, Horowitz-J, Taylor-Robinson-D, et al: Ureaplasma urealyticum in Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 1994;21:877-882.
33. Inman-R, Johnston-M, Falk M, et al: Postdysenteric reactive arthritis. A clinical and immunogenetic study following an outbreak of salmonellosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:89(11) : 1377-1383.
34. Jacobs-J, Berdon-W, Johnston-A : HLA-B27 associated spondyloarthritis and enthesopathy in childhood. Clinical, pathologic and radiographic observations in 58 patients. *J Pediatrics* 1982;100 (4) : 521-528.
35. Jara-L, Silveira-L, Cuéllar-M, et al: Hyperprolactinemia in Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21: 1292-1297.

36. Jennette-J, Ferguson-A, Moore-M, et al: IgA nephropathy associated with seronegative spondylarthropathies. *Arthritis Rheum* 1982;25 (2): 144-148.
37. Keat-A, Thomas-B, Taylor-D, et al: Evidence of Chlamydia trachomatis infection in sexually acquired reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1980;39: 431-437.
38. Kobayashi-S, Ogasawara-M, Macda-K, et al: Antibodies against Yersinia enterocolitica in patients with Reiter's syndrome. *J Lab Clin Med* 1985;105:308-389.
39. Kuutti-Savolainen-E, Kivirikko-K, Laitinen-O: Serum immunoreactive prolyl hydroxylase in inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1980: 39:217-221.
40. Kvien-T, Glennas-A, Melby-K, et al: Reactive arthritis: incidence, triggering agents and clinical presentation. *J Rheumatol* 1994;21:115-122.
41. LaBresh-K, Lally-E, Sharma-S, et al: Two dimensional echocardiographic detection of preclinical aortic root abnormalities in rheumatoid variant diseases. *Am J Med* 1985: 78: 908-912.
42. Lahesmaa-R, Eerola-E, Toivanen-A, et al: Does reduced erythrocyte C3b receptor (CR1) activity contribute to the pathogenesis of yersinia triggered reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 97-100.
43. Lahesmaa-R, Magnusson-K, Granfors-K, et al: Intestinal permeability in patients with yersinia triggered reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:91-94.
44. LeClereq-R, Russell-A: The risk of sacroiliitis in B27 positive persons: A reappraisal. *J Rheumatol* 1984: 11: 327-329.
45. Leino-R, Vuento-R, Koskimies-S, et al: Depressed lymphocyte transformation by yersinia un escherichia coli in yersinia arthritis. *Ann Rheum Dis* 1983;42: 176-181.
46. Leirisalo-M, Repo-H, Tiilikainen-A, et al: Chemotaxis in yersinia arthritis. HLA-B27 positive neutrophils show high stimulated motility in vitro. *Arthritis Rheum* 1980. 23 (9): 1036-1044.
47. Leirisalo-M, Skyly-G, Kousa-M, et al: Followup study on patients with Reiter's disease and reactive arthritis, with special reference to HLA-B27. *Arthritis Rheum* 1982: 25 (3): 249-259.

48. Leirisalo-M, Suoranta-H: Ten year followup study of patients with yersinia arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31 (4): 533-537.
49. Leirisalo-Repo-M, Turunen-U, Stenman-S, et al: High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994;37 (1): 23-31.
50. Leung-F, Littlejohn-G, Bombardier-C: Reiter's syndrome after campylobacter jejuni enteritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23(8): 948-950.
51. Life-P, Hassell-A, Williams-K, et al: Responses to gram negative enteric bacterial antigens by synovial T cells from patients with juvenile chronic arthritis: Recognition of heat shock protein HSP60. *J Rheumatol* 1993; 20: 1388-1396.
52. Life-P, Viner-N, Bacon-P, et al : Synovial fluid antigen-presenting cells unmask peripheral blood T cell responses to bacterial antigens in inflammatory arthritis. *Clin Exp Immunol* 1990; 79: 189-194.
53. Lochl-H, Kihlstrom-F: Reactive arthritis after salmonella among medical doctors- Study of an outbreak. *J Rheumatol* 1993; 20: 845-858.
54. Louthrenoo-W: Successful treatment of severe Reiter's syndrome associated with human immunodeficiency virus infection with etretinate. Report of 2 cases. *J Rheumatol* 1993; 20: 1243-1246.
55. Ludvico-Ch, Myers-A: Survey of synovial fluid cryoprecipitates. *Ann Rheum Dis* 1980;39: 253-259.
56. Mäki-Ikola-O, Pulz-M, Heesemann-J, et al: Antibodie response against 26 and 46 kilodalton related proteins of yersinia in yersinia triggered reactive arthritis. *Ann Rheum* 1992; 51: 1247-1249.
57. Martin-D, Pollock-S, Kuo-C, et al: Chlamydia trachomatis infections in men with Reiter's syndrome. *Ann Int Med* 1984; 100:207-213.
58. Matthews-N, Emery-P, Pilling-D, et al: Subpopulations of primed T helper cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;36 (5): 603-607.
59. Medina-Rodriguez-F, Guzman-C, Jara-L, et al: Rheumatic manifestations in human immunodeficiency virus positive and negative individuals: A study of 2 populations with similar risk factors. *J Rheumatol* 1993; 20: 1880-1884.

60. Merilahti-Palo-R, Söderström-K, Laheesmaa-R, et al: Bacterial antigens in synovial biopsy specimens in yersinia triggered reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:87-90.
61. Michet-C, Machado-E, Ballard-D, et al: Epidemiology of Reiter's syndrome in Rochester, Minnesota:1950-1980. *Arthritis Rheum* 1988; 31 (3) :428-431.
62. Mielants-H, Veys-E, Cuvelier-C, et al: Late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis to gut inflammation. *J Rheumatol* 1987; 14: 459-465.
63. Mielants-H, Veys-E, Goemaere-S, et al: Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol* 1991; 18: 1542-1551.
64. Mielants-H, Veys-E, Joos-R, et al: HLA antigens in seronegative spondyloarthropathies. Reactive arthritis and arthritis in ankylosing spondylitis: Relation to gut inflammation. *J Rheumatol* 1987; 14: 466-471.
65. Mielants-H, Veys-E, Joos-R, et al: Repeat ileocolonoscopy in reactive arthritis. *J Rheumatol* 1987; 14: 456-458.
66. Mielants-N, Veys-E: HLA-B27 related arthritis and bowel inflammation. Part I Sulfasalazine (Salazopyrin) in HLA-B27 related reactive arthritis. *J Rheumatol* 1985; 12: 287-293.
67. Nashel-D, Petrone-D, Ulmer-Ch, et al: C- reactive protein: A marker for disease activity in ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 364-367.
68. Nikkari-S, Merilahti-R, Saario-R, et al: Yersinia triggered reactive arthritis. Use of polymerase chain reaction and immunocytochemical staining in the detection of bacterial components from synovial specimens. *Arthritis Rheum* 1992; 35 (6): 682-687.
69. Nordstrom-D, Kontinen-Y, Bergroth-V, et al: Synovial fluid cells in Reiter's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 852-856.
70. Paimela-L, Gripenberg-M, Kurki-P, et al: Antikeratin antibodies: diagnostic and prognostic markers for early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 743-746.

71. Paquin-J, Rosenthal-L, Esdaile-J, et al: Elevated uptake of ^{99m}technetium methylene diphosphonate in the axial skeleton in ankylosing spondylitis and Reiter's disease: Implications for quantitative sacroiliac scintigraphy. *Arthritis Rheum* 1983; 26 (2): 217-220.
72. Park-H, Schumacher-R, Zeiger-A, et al: Antibodies to peptidoglycan in patients with spondylarthritis: a clue to disease aetiology?. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:725-728.
73. Podell-T, Wallace-D, Fishbein-M, et al: Severe giant cell valvulitis in a patient with Reiter's syndrome. *Arthritis Rheum* 1982; 25 (2): 232-234.
74. Prakash-S, Mehra-N, Bhargava-S, et al: HLA B27 related "unclassifiable" seronegative spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 1983;42:640-643.
75. Rahman-M, Ahmed-S, Schumacher-R, et al: High levels anti-peptidoglycan antibodies in psoriatic and other seronegative arthritides. *J Rheumatol* 1990; 17: 621-625.
76. Rahman-M, Cheema-M, Schmacher-H, et al: Molecular evidence for the presence of chlamydia in the synovium of patients with Reiter's syndrome. *Arthritis Rheum* 1992; 35 (5): 521-529.
77. Rate-R, Morse-H, Bonnell-M, et al: "Navajo arthritis" reconsidered. Relationship to HLA-B27. *Arthritis Rheum* 1980; 23 (11): 1299-1302.
78. Reveille-J, Conant-M, Duvic-M: Human immunodeficiency virus associated psoriasis, psoriatic arthritis, and Reiter's syndrome: A disease continuum?. *Arthritis Rheum* 1990; 33 (10): 1574-1578.
79. Rosenberg-A, Petty-R: A syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy in children. *Arthritis Rheum* 1982;25 (9): 1041-1047.
80. Russell-A, Turc-J: Immunoglobulin allotypes in patients with ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome and acute anterior uveitis. *J Rheumatol* 1985;12:523-525.
81. Saario-R, Leino-R, Lahesmaa-R, et al: Function of terminal ileum in patients with Yersinia triggered reactive arthritis. *J Int Med* 1992; 232:73-76.

82. Sambrook-P, McGuigan-L, Champion D, et al: Clinical features and followup study of HLA-B27 positive patients presenting with peripheral arthritis. *J Rheumatol* 1985;12:526-528.
83. Saxne-T, Glennas- A, Kvien-T, et al: Release of cartilage macromolecules into the synovial fluid in patients with acute and prolonged phases of reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36(1) : 20-25.
84. Saxne-T, Heinegard-D, Wollheim-F, et al: Difference in cartilage proteoglycan level in synovial fluid in early rheumatoid arthritis and reactive arthritis. *Lancet* 1985; 20: 127-128.
85. Saxne-T, Heinegard-D, Wollheim-F: Cartilage proteoglycans in synovial fluid and serum in patients with inflammatory joint disease. Relation to systemic treatment. *Arthritis Rheum* 1987; 30 (9): 972-978.
86. Saxne-T, Heinegard-D: Synovial fluid analysis of two groups of proteoglycan epitopes distinguishes early and late cartilage lesions. *Arthritis Rheum* 1992; 35(4):385-389.
87. Saxne-T, Palladino-M, Heinegard-D, et al: Detection of tumor necrosis factor α but not tumor necrosis factor β in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis Rheum* 1988; 31 (8): 1041-1045.
88. Schumacher-H, Møge-S, Cheriian-P, et al: Light and electron microscopic studies on the synovial membrane in Reiter's syndrome. *Arthritis Rheum* 1988; 31 (8): 937-946.
89. Sieper-J, Braun-J, Brandt-J, et al: Pathogenetic role of Chlamydia, Yersinia and Borrelia in undifferentiated oligoarthritis. *J Rheumatol* 1992;19:1236-1242.
90. Sieper-J, Braun-J, Brandt-J, et al: Pathogenic role of Chlamydia, Yersinia and Borrelia in undifferentiated oligoarthritis. *J Rheumatol* 1992; 19:1236-1242.
91. Sieper-J, Kingsley-G, Palacios-Boix-A, et al: Synovial T lymphocyte specific immune response to chlamydia trachomatis in Reiter's disease. *Arthritis Rheum* 1991; 34 (5): 588-598.
92. Smith-D, Bennett-R, Regan-M: Reiter's disease in women. *Arthritis Rheum* 1980;23 (3): 335-340.
93. Smith-M, Roberts-Thomson-P: Lymphocyte surface marker expression in rheumatic diseases: evidence for prior activation of lymphocytes in vivo. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 81-87.

94. Smolen-J, Menzel-E, Scherak-O, et al: Lymphocyte transformation to denatured type I collagen and B lymphocyte alloantigens in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23 (4): 424-432.
95. Tamm-A, Ziegler-T, Lautenschlager-I, et al: Detection of cytomegalovirus DNA in cells from synovial fluid and peripheral blood of patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1489-1493.
96. Thomson-G, Alfa-M, Orr-K, et al: Secretory immune response and clinical sequelae of salmonella infection in a point source cohort. *J Rheumatol* 1994; 21:132-137.
97. Tucker-Ch, Fowles-R, Calin-A, et al: Aortitis in ankylosing spondylitis: Early detection of aortic root abnormalities with two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1982; 49:680-686.
98. Valtonen-J, Koskimies-S, Miettinen-A, et al: Various rheumatic syndromes in adult patients associated with high antistreptolysin O titres and their differential diagnosis with rheumatic fever. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 527-530.
99. Valtonen-V, Leirisalo-M, Pentikainen-P, et al: Triggering infections in reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 300-405.
100. Vries-D, Saeyns-D, Gyodi-E, et al: Absence of autoantibodies to peptides shared by HLA-B27 and *Klebsiella pneumoniae* nitroreductase in serum samples from HLA-B27 positive patients with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:783-789.
101. Vuento-R, Leino-R, Viander-M, et al: Lymphocyte transformation responses to gram negative bacteria after *Yersinia* and *Salmonella* infection: the importance of enterobacterial common antigen for the response. *J Rheumatol* 1984; 11:369-372.
102. Weyand-C, Goronzy-J: Immune responses to *Borrelia burgdorferi* in patients with reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32 (9): 1057-1064.
103. Winchester-R, Bernstein-D, Fischer-H, et al: The co-occurrence of Reiter's syndrome and acquired immunodeficiency. *Ann Int Med* 1987; 106: 19-26.
104. Wordsworth-B, Hughes-R, Allan-I, et al: Chlamydial DNA is absent from the joints of patients with sexually acquired reactive arthritis. *Br J Rheum* 1990;29: 208-210.

105. Yunus-M, Calabro-J, Miller-K, et al: Family studies with HLA typing in Reiter's syndrome. *Am J Med* 1981; 70: 1210-1214.

106. Zhang-L, Nikkari-S, Skurnik-M, et al: Detection of herpes viruses by polymerase chain reaction in lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36 (8) : 1080-1086.