

11244  
8<sup>29</sup>



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE  
ISSSTE**



**INFLUENCIA DE LA TUBERCULOSIS EN LAS  
ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA**

**P R E S E N T A  
DRA. MARIA DE LA LUZ RIVAS JIMENEZ**

MEXICO, D.F.

253315



1998



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



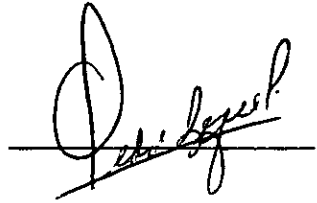
## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

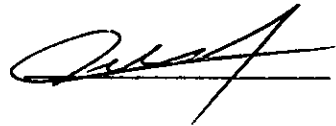
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

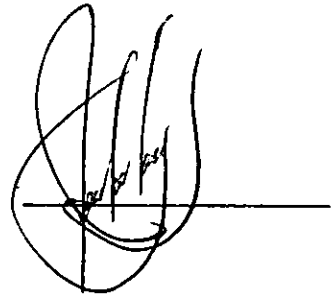
DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y -  
ASESOR DE LA TESIS



DRA. AURA ERAZO VALLE  
JEFE DE INVESTIGACION



DR. JESUS GARCIA FLORES  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA DE --  
MEDICINA INTERNA



DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E -  
INVESTIGACION



**A Dios**

**Para mi madre**

**A mis pacientes**

## INDICE

	página
Resumen.....	1
Introducción.....	2
Justificación y Objetivos.....	11
Material y Método.....	12
Casos.....	13
Cuadros.....	26
Análisis y Discusión.....	38
Conclusiones.....	48
Bibliografía.....	49

## RESUMEN

A pesar del alto desarrollo conceptual y tecnológico de la medicina, enfermedades tan antiguas como la tuberculosis siguen teniendo gran impacto sanitario, económico y social.

Dentro del campo de la reumatología, la infección micobacteriana osteoarticular y la enfermedad de Poncet o reumatismo tuberculoso son las únicas entidades secundarias a tuberculosis aceptadas. También se ha propuesto que el bacilo tuberculoso podría jugar un papel etiopatogénico principal en enfermedades autoinmunes, pero al respecto existen sólo reportes aislados o anecdóticos.

En este trabajo se reportan una serie de pacientes portadores de alguna enfermedad reumatológica en quienes la detección y el tratamiento de tuberculosis modificó de manera determinante la evolución, el pronóstico y las consideraciones diagnósticas y terapéuticas. Con base en estos hallazgos, consideramos que *Mycobacterium tuberculosis* es capaz de inducir alteraciones propias de autoinmunidad, por lo que debería ser considerada en el diagnóstico diferencial de entidades de este tipo. Por otro lado, aconsejamos tener presente la necesidad de pensar oportunamente en la tuberculosis, cualquiera que sea el ramo de la medicina, en una época en que su resurgimiento es evidente.

## INTRODUCCION

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa originada por *Mycobacterium tuberculosis* (o rara vez por *Mycobacterium bovis*). Otros miembros del género *Mycobacterium* pueden producir entidades semejantes, pero hay razones terapéuticas y epidemiológicas para considerarlas por separado (1).

Se acepta, en general, que es posible controlar y erradicar la tuberculosis por medio de la quimioterapia, pero cada vez -- preocupa más el ritmo decreciente de conquistas en este campo -- por falta de recursos necesarios. Han desaparecido los hospitales especializados, se han interrumpido las encuestas de población, el tratamiento en hospitales generales es muy elevado, y las agencias voluntarias establecidas para su control han tenido que participar con empeño en la investigación de otras enfermedades. A pesar de estas influencias negativas, la preponderancia de la tuberculosis ha tendido a disminuir en casi todas las comunidades. De 1953 a 1984 hubo una clara reducción; sin embargo, desde 1985 se ha reportado su resurgimiento (2). Los médicos -- que ejercemos nuestra profesión seguiremos encontrando pacientes tuberculosos, grave problema de manera particular en países con bajo desarrollo.

Frente a las manifestaciones pulmonares de la tuberculosis, -- cada vez mayor número de pacientes padecen la enfermedad extrapulmonar. La tendencia a este incremento ha ido cambiando de -- 7.8% en 1964, 12.7% en 1977, 16.2% en 1984 a 18.5% en 1989 (2,3). La razón no es clara, pero puede en parte reflejar la coinfección con el síndrome de inmunodeficiencia humana adquirido y la presencia de grandes volúmenes de inmigrantes, grupos en quienes

la tuberculosis extrapulmonar ocurre con alta frecuencia (3,4). Los sitios más importantes de afección extrapulmonar, por orden de frecuencia, son: linfática, pleural, ósea y/o articular, genitourinaria, miliar, meníngea, peritoneal y de otros tipos (3).

Dentro del campo reumatológico, la influencia de la tuberculosis es principalmente osteoarticular. Con incremento de 1.3% a 7.8% entre 1977 y 1984 dentro del espectro general infeccioso de la tuberculosis, la afección osteoarticular participa de manera ostensible en el grupo de las manifestaciones extrapulmonares. La infección osteoarticular suele ser consecuencia de la diseminación linfohematógena del bacilo tuberculoso desde un foco extraesquelético primario y, en el menor número de casos, por contigüidad de áreas adyacentes. De manera común, el cuadro puede permanecer latente por muchos años antes de que llegue a ser activo; puede afectar cualquier hueso, articulación, bursa o tendón, con una definitiva predilección por vértebras y articulaciones que soportan peso (5,6). Los síntomas sistémicos pueden estar presentes o no durante las fases activas; las pruebas cutáneas para la tuberculina suelen ser positivas, aunque las falsas negativas no son infrecuentes (6,7). Los planos radiográficos muestran típicamente lesiones líticas con grados variables de esclerosis, reacción perióstica y calcificación de los tejidos blandos (8). El análisis del líquido sinovial es inespecífico (7). El diagnóstico es establecido de manera definitiva cuando el bacilo es detectado en el líquido sinovial o en los tejidos obtenidos por biopsia (5-7,9).

Junto a la clara relación causa-efecto de la infección osteoarticular se han descrito cuadros reumatológicos en que *Mycobacterium tuberculosis* juega un rol principal. La enfermedad de Poncet o reumatismo tuberculoso es el prototipo de estas entidades. Descrita desde el siglo XIX por los estudiosos franceses, define a un cuadro poliarticular inflamatorio asociado con tuberculosis visceral, en el cual no se encuentra evidencia bacteriológica articular (10). La sintomatología varía de simples ar-



traigias a artritis aguda o subaguda; puede llegar a ser crónica destructiva o deformante. La eliminación del foco tuberculoso - lleva a la curación completa del paciente (11,12).

El eritema nodoso es otra entidad con frecuencia asociada a - tuberculosis; quizá junto a la enfermedad de Poncet correspondan a diferentes expresiones de una respuesta inmunopatogénica común de hipersensibilidad a fracciones del bacilo tuberculoso (12,13).

En la arteritis de Takayasu, se ha propuesto que las lesiones granulomatosas podrían ser consecuencia de una infección por *Mycobacterium tuberculosis*, pero no se han encontrado pruebas histológicas de esta asociación. Los estudios al respecto han notificado que las proteínas de choque térmico micobacterianas probablemente induzcan una reacción cruzada con propios componentes; también se ha insinuado que la reactividad contra estas proteínas de estrés refleja más expansión clonal que una reacción cruzada con autoantígenos (14).

En la artritis reumatoide juvenil se ha observado durante fases de actividad la expresión de proteínas de choque térmico autólogas. Los linfocitos T derivados de estos tejidos muestran - proliferación a la exposición con proteínas de choque térmico micobacterianas, respuesta que no es reproducible en periodos de - remisión de la enfermedad (15). Este panorama implica que algún suceso incitante, quizá una infección, podría inducir daño articular. La reactividad contra proteínas de estrés micobacterianas ha sido también reportada en pacientes con esclerosis sistémica progresiva, fenómeno de Raynaud y lupus eritematoso generalizado (16,18).

Otros estudios han comunicado la asociación entre *Mycobacterium tuberculosis* y alteraciones serológicas propias de autoinmunidad como anticuerpos contra núcleo, histonas, ubicuitina, antígeno Smith y la presencia de factor reumatoide.

## AGENTES INFECCIOSOS Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Hacia 1909, en la edición de "Principios y Práctica de la Medicina", William Osler sostiene una probable etiología infecciosa para la inflamación articular, tesis que dominó en la consideración general de los estudiosos de las enfermedades reumatológicas durante gran parte de este siglo. La propuesta unificada al respecto sostiene la hipótesis de que alguno o varios factores microbianos tienen función de suceso disparador para que se desarrolle la artritis (18). A nivel conceptual y tecnológico, el entendimiento de las inmunorrespuestas a infecciones ha definido algunas vías que conducen a la inflamación, las cuales son distintas del simple depósito de microorganismos viables, tales como depósito de inmunocomplejos circulantes, mimetismo molecular y daño mediado por toxinas; estos mecanismos se relacionan de manera amplia con enfermedades autoinmunes (17). Sin embargo, la relación que existe entre diferentes agentes infecciosos y estas enfermedades no es tan obvia. La mayoría de estas asociaciones no es de simple causa-efecto; en la mayor parte de estas entidades, el agente infeccioso quizá asuma su papel de inductor a través de una cadena de acontecimientos inmunológicos (19).

Durante las diferentes etapas de la vida, sobrevivimos a un ambiente hostil, lleno de innumerables virus, bacterias, hongos y parásitos, gracias a un sistema inmune que tiene la capacidad de montar una respuesta adecuada. Para dar una protección efectiva, este sistema distingue entre lo propio y lo no propio; la falla del reconocimiento puede conducir a autoinmunidad. La relación con agentes infecciosos está sujeta a vías de procesamiento de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad y péptidos derivados de agentes infecciosos que son presentados a los linfocitos T. La respuesta de estas células al complejo pudiera determinar el desarrollo particular de una enfermedad autoinmune. Un hecho fundamental es que algunas moléculas del complejo mayor

de histocompatibilidad están asociadas con enfermedades reumatólogicas (17,20).

## TUBERCULOSIS Y ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

### ENFERMEDAD DE PONCET

Charcot en 1864 informó sobre un gran número de pacientes con poliartritis en quienes más tarde se desarrolló tuberculosis pulmonar, y Lanceroux (1871) unos años después notificó el caso de un paciente con una rodilla tuberculosa, a la que siguió artritis generalizada, pero fue Antonin Poncet (1897) quien primero dio una detallada descripción del síndrome tuberculoso al cual otorgó su nombre.

El diagnóstico de Poncet, o reumatismo tuberculoso, se basa en la asociación de poliartritis con tuberculosis visceral activa, el antecedente familiar de tuberculosis o la presencia de una verdadera articulación tuberculosa que es seguida de una poliartritis de cualquier distribución (10).

Los trabajos de Poncet han generado un gran punto de confusión y controversia que ha persistido hasta el presente. Parte de esto se debe a que sus ideas son confusas, y muchos de sus casos muestran claramente que estos pacientes padecían artritis reumatoide del adulto o juvenil, fiebre reumática u osteoartritis con tuberculosis incidental u oportunista. A pesar de esto, hay pruebas irrefutables de su existencia, es distinguible de otras clases de artritis y debería ser considerada en todos los casos de poliartritis de etiología oscura.

Aunque el reumatismo tuberculoso sigue siendo tema de controversia y no cuenta con una aceptación general, existe suficiente

consistencia para considerarla una entidad dentro del grupo de las artritis reactivas no asociadas a HLA-B27. En términos generales, sigue una evolución benigna, rara vez destructiva o incapacitante, y desaparece al administrar un tratamiento antifímico (11,21,22).

#### BASES MOLECULARES

La ausencia del bacilo dentro de las articulaciones afectadas ha llevado a considerar que los mecanismos de daño en la enfermedad de Poncet dependen de una fuerte respuesta inmunológica in situ que conduce al proceso artritogénico.

El modelo animal de artritis por adyuvante tiene marcada similitud con el reumatismo tuberculoso. En estos modelos se ha observado una reacción cruzada entre proteoglicanos del cartílago y antígenos micobacterianos (22). Es posible que los inmunógenos micobacterianos pudieran diseminarse a la articulación afectada y estimular de manera local una inmunorrespuesta mediada por células, mecanismo especialmente cierto en pacientes en quienes se desarrolla artritis relacionada a inmunoterapia con BCG o precipitados micobacterianos (23-25).

#### ARTRITIS POR ADYUVANTE Y MYCOBACTERIUM

Algunos modelos experimentales de artritis crónica pueden ser inducidos con adyuvantes; su empleo ha permitido los conocimientos actuales de las artrítides inflamatorias. Con el adyuvante completo de Freund, sistema que utiliza Mycobacterium muerta y emulsificada en aceite mineral, se promueve el desarrollo de artritis en ratas en un lapso de diez a 16 días, la cual persiste por cuatro u ocho semanas y culmina en anquilosis de las articulaciones afectadas. Las alteraciones histológicas son aparentes en cinco días con cambios en el lecho sinovial, acumulación perivascular de monocitos y depósito de fibrina sobre superficies de si

novia y cartilago articular. La formación de pannus continúa -- por muchos días; los lisosomas de sinoviocitos junto al acúmulo de polimorfonucleares y macrófagos desbridan el tejido. Después el pannus erosiona al cartilago y al hueso subcondral, aparece -- una prominente neoformación ósea y en conjunto contribuyen a la anquilosis articular. Algunos estudios inmunohistoquímicos han revelado que la mayoría de las células infiltrantes en etapas iniciales pertenecen a linfocitos T auxiliares; las inmunoglobulinas y el complemento han sido también detectados, y los estudios moleculares han encontrado participación de IL-1, IL-2 y -- FNT (26,27).

A nivel celular, mediante el empleo de anticuerpos monoclonales, se han identificado subpoblaciones celulares T A2b y A2c como las clonas reactivas (28). Las proteínas de choque térmico o estrés se han tornado sumamente atractivas como el antígeno inductor, dada su alta conservación molecular durante la ontogenia del sistema inmune entre las diferentes especies. Los modelos animales han identificado a la proteína de choque térmico micobacteriana de 65Kd como la inductora de la inmunorrespuesta. De manera específica, las subpoblaciones celulares reactivas reconocen como epítipo a la secuencia polipeptídica 180 a 188 (29,30). Apoyado en estos hallazgos, la autorreactividad articular podría ser secundaria a mimetismo molecular, en el cual la reacción cruzada entre la proteína de estrés micobacteriana de 65Kd y los -- proteoglucanos del cartilago conduciría a la pérdida de autotolerancia.

#### MODELOS HUMANOS

Algunas pruebas que favorecen asociaciones entre Mycobacterium tuberculosis e inflamación articular las constituyen los informes sobre pacientes en quienes se desarrolla artritis después de ser inmunizados con BCG o fracciones micobacterianas como tratamiento contra el cáncer de vejiga (23-25), la particular reacción de pacientes con artritis reumatoide a pruebas cutáneas de

tuberculina y la frecuente presencia de anticuerpos contra *Mycobacterium tuberculosis* detectada en sus sueros (17).

El empleo de anticuerpos monoclonales reactivos contra proteínas de estrés micobacterianas muestra una amplia distribución de éstos sobre tejidos humanos, en especial sobre la sinovia de pacientes con artritis; proliferación y activación celular T son identificadas en el líquido sinovial y la circulación. Las subpoblaciones encontradas han sido caracterizadas como linfocitos -- A2b (31). Al igual que en modelos animales, el inmunógeno reconocido es la proteína de choque térmico micobacteriana de 65Kd - cuya secuencia de aminoácidos tiene una homología de 65% con la proteína de estrés de 60Kd expresada en tejidos humanos (32,33). Los estudios *in vitro* han demostrado, además, un alto nivel de respuesta contra la secuencia polipeptídica 180 a 188 de la proteína humana, lo que hace pensar que la actividad linfocitaria T en el sitio de inflamación posee especificidad por autoantígenos (33). Estos datos conducen a asumir la posición de que existen células T con especificidad para antígenos de proteínas de estrés propias en el repertorio inmunológico que, bajo ciertas condiciones, pueden ser estimuladas; una circunstancia podría estar relacionada con la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Se ha comunicado que las proteínas de choque térmico quizá contribuyan al daño articular al suprimir la síntesis de proteoglicanos del cartilago mediada por IL-1 y FNT alfa, liberados de las células sinoviales activadas y de los linfocitos T (35). El mecanismo de inflamación podría ser al menos de manera parcial atribuido a una reacción cruzada mediada por células T citotóxicas, inducida por micobacterias contra proteínas de estrés autólogas, - y a actividad de fagocitos de la serie monocito/macrófago, causando daño independiente de citotoxicidad T (35,36).

Insistentemente se ha propuesto que las respuestas dirigidas contra fracciones de *Mycobacterium* podrían asociarse con moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (28). -- Desde el punto de vista genético, esta tesis se correlacionaría

con la susceptibilidad y, tal vez, con la severidad condicionadas por un trasfondo genético. Los informes más consistentes han sido la asociación con HLA-DR4 (37-39). De manera coincidental, - esta molécula es la que con mayor frecuencia se relaciona con la artritis reumatoide.

## JUSTIFICACION

La infección osteoarticular y la artritis reactiva son las únicas entidades secundarias a tuberculosis aceptadas en el campo de la reumatología. En nuestro servicio, fue incidentalmente detectado un grupo de pacientes con tuberculosis en quienes la administración de tratamiento antifímico condujo a la remisión o mejoría de su enfermedad reumatológica. A través de la notificación de estos casos, deseamos sentar precedente de que la tuberculosis puede causar más que daño articular al inducir alteraciones clínicas y de laboratorio propias de autoinmunidad.

## OBJETIVO GENERAL

Determinar la importancia de la tuberculosis en el campo de la reumatología.

## OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Justificar la búsqueda y, en casos positivos, el tratamiento de la tuberculosis en pacientes reumatológicos con evolución atípica, tórpida o refractaria al tratamiento.
2. Separar grupos de población con enfermedad reumatológica pura de enfermedad reumatológica secundaria.
3. Describir aspectos clínicos y de laboratorio de la tuberculosis diferentes de los conocidos.



## MATERIAL Y METODO

- I. Diseño
  - Informe de casos
  
- II. Sujetos de observación
  - Pacientes con los diagnósticos de enfermedad reumatológica y tuberculosis asociados.
  
- III. Unidades de medida
  - a) Diagnóstico de tuberculosis
    1. PPD
    2. BAAR en líquidos corporales
    3. Cultivo para Mycobacterium tuberculosis en líquidos corporales
    4. Búsqueda de Mycobacterium tuberculosis en especímenes obtenidos por biopsia
  - b) Diagnóstico de enfermedad reumatológica
    - Crterios de diagnóstico y epidemiológicos actualmente reconocidos por el Colegio Americano de Reumatología - para cada enfermedad en particular

CASO NO. 1

Paciente femenino de 64 años de edad, ama de casa, residente del Distrito Federal. Presenta cuadro de aproximadamente 45 días de evolución caracterizado por poliartralgias generalizadas, datos sugestivos de inflamación en pequeñas articulaciones de las manos, rodillas y tobillos, y disminución de la agudeza visual, hiperemia, epifora, prurito y sensación de cuerpo extraño en ambos ojos. Al interrogatorio, la paciente refirió diagnóstico reciente de tuberculosis ganglionar, en tratamiento con isoniacida y rifampicina. En la exploración física se encontró uveítis bilateral, adenomegalias en cadenas cervicales y axilares, y sinovitis en articulaciones de carpos, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, rodillas y tobillos; no se encontró evidencia de alteraciones en otros sistemas. En los exámenes de laboratorio sobresalieron anemia leve normocítica normocrómica, linfocitosis periférica moderada, VSG de 48mm en 60', leucocituria, bacteriuria, urocultivo para bacterias negativo, anticuerpos antinucleares positivos (1:1024), anticuerpos anti-DNA positivos (+), hipocomplementemia moderada, prueba de látex positiva (++), PPD y BAAR en expectoración, jugo gástrico y orina negativos. La radiografía de tórax fue normal, las radiografías de manos y pies mostraron solo cambios degenerativos e inflamación de partes blandas articulares, y la urografía excretora se reportó sin alteraciones.

Con base en los datos obtenidos, se inició tratamiento con prednisona, 20mg, y piroxicam, 20mg, cada 24 horas, y se mantuvo el esquema antifímico ya establecido. Dos meses después, la paciente se encontraba asintomática; los exámenes de laboratorio alterados tornaron a valores normales, excepto los anticuerpos antinucleares que persistieron positivos a titulación baja (1:80). Al término del esquema antifímico, un año después, no se habían presentado exacerbaciones.

CASO NO. 2

Femenino de 29 años de edad, secretaria, residente de Tlaxcala, Tlax. Presenta cuadro caracterizado por debilidad muscular y artralgias generalizadas. Al interrogatorio, se encontró además - fiebre nocturna de un mes de evolución, acompañada de diaforesis y escalofríos. En la exploración física, el dolor a la palpa- ción de masas musculares, la disminución de la fuerza proximal y distal (3/5) en las cuatro extremidades, y la artritis en articu- laciones de manos y rodillas fueron los hallazgos prominentes. - Las alteraciones de laboratorio encontradas fueron: anemia leve normocítica normocrómica, discreta linfocitosis periférica, - -- transaminasemia tres veces sobre su valor normal, elevación de - creatinofocinasa dos veces sobre su valor basal, VSG de 45mm en 60' y leucocituria. Las pruebas de laboratorio inmunológico fue- ron normales. El BAAR en orina mostró 6 a 9 bacilos por campo, y en el cultivo para Mycobacterium tuberculosis se desarrolló -- crecimiento. La radiografía de tórax no mostró alteraciones, y en las radiografías de manos y rodillas sólo hubo evidencia de - inflamación de partes blandas; la urografía excretora y la ultra- sonografía renal fueron normales. La prueba de PPD fue positiva.

La terapéutica inicial incluyó prednisona, a dosis de 50mg al día, y tratamiento sintomático. Hubo mejoría moderada. Una vez conocida la presencia de Mycobacterium en las vías urinarias, se administró isoniacida, rifampicina y pirazinamida a las dosis ha- bituales. La mejoría progresiva, con mejoría de la fiebre y de las alteraciones musculoesqueléticas, fue objetiva, y el control de laboratorio no reveló alteraciones. La disminución progresi- va de la dosis de prednisona hasta suspenderla no modificó la -- buena evolución.

CASO NO. 3

Paciente femenino de 63 años de edad, ama de casa, residente de Tlaxcala, Tlax. De manera súbita presenta fiebre continua hasta de 39°C y parotiditis bilateral; recibe antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos, que conducen a la remisión en dos semanas. Tres meses después recurre el mismo cuadro, más pérdida de peso (6Kg), astenia, adinamia, mialgias, lesión dérmica en espalda y cuadro articular sugestivo de flogosis en articulaciones de manos y rodillas. A la exploración física se encontró hipertrofia parotídea bilateral dolorosa, xerostomía, xeroftalmía, dermatosis localizada en la pared posterior del tórax; adenomegalias en cadenas cervicales, axilares e inguinales, e inflamación en articulaciones de carpos, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y rodillas. En el laboratorio llamaron la atención a nemia moderada normocítica e hipocrómica, linfopenia periférica leve, VSG de 52mm en 60', hiperproteïnemia con inversión de la relación albúmina/globulina y discreta hipergammaglobulinemia policlonal en la electroforesis. Los anticuerpos antinucleares -- fueron positivos a titulación baja; los anticuerpos contra los -- antígenos Smith, Ro/SSA, La/SSB y DNA fueron negativos. En orina se encontraron incontables leucocitos y eritrocitos; el BAAR y el cultivo para Mycobacterium tuberculosis fueron positivos. -- En el gabinete, la radiografía de tórax mostró crecimiento nodular parahiliar; el parénquima fue normal. En las radiografías -- de manos, pies y rodillas sólo discretos cambios degenerativos -- fueron evaluables. La urografía excretora y la ultrasonografía renal revelaron cambios inflamatorios crónicos; la sialografía -- demostró conductos adelgazados, y en el examen ocular con lámpara de hendidura hubo rápido rompimiento de la película lagrimal. En estudios de patología se encontraron: glándula salival con -- inflamación linfocitaria crónica (Chisholm III), infiltración -- linfoplasmocitaria en dermis superficial, infiltrado linfoide polimorfo en médula ósea y linfadenopatía angioinmunoblástica en --

nódulo linfático. Inicialmente el tratamiento consistió en salicilatos (AAS, 3g/d), y después de hacer el diagnóstico de tuberculosis se añadió un triple esquema de antifímicos (isoniacida, rifampicina y etambutol), a las dosis convencionales. Un año y medio después, al término del esquema antifímico, la paciente se encontró asintomática y asignológica. Una nueva biopsia de glándula salival accesoria y el control de laboratorio fueron normales, incluyendo anticuerpos antinucleares negativos.

CASO NO. 4

Mujer de 64 años de edad, comerciante, residente del Distrito Federal. Inicia de manera brusca con fiebre continua de 38°C, y - artralgias en grandes y pequeñas articulaciones de miembros torácicos, rodillas y tobillos; recibe tratamiento con antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos, con lo que remite la fiebre y parcialmente las alteraciones articulares. Un mes después, la fiebre recurre y se añade tos productiva con expectoración blanquecina y disnea, inicialmente de medianos esfuerzos que evoluciona a disnea de pequeños esfuerzos. Al interrogatorio, llamaron la atención eritema malar y fotosensibilidad de reciente presentación, y el antecedente familiar de una hija que padece lupus eritematoso sistémico. La evaluación física mostró discreto eritema malar, adenomegalias cervicales y submandibulares; en tórax, estertores crepitantes diseminados de predominio izquierdo, y en el sistema musculoesquelético, disminución de la fuerza muscular proximal (4/5) en miembros y tronco, y artritis simétrica de codos, articulaciones de las manos, rodillas y tobillos; derrame sinovial fue también evidenciado en rodillas. En la biometría hemática se encontró anemia moderada normocítica hipocrómica y linfopenia extrema; VSG de 45mm en 60'; la química sanguínea, los electrolitos séricos y el uroanálisis fueron normales; el análisis bioquímico del líquido sinovial correspondió a inflamatorio II. Los cultivos para bacterias a todos los niveles fueron negativos. Los anticuerpos antinucleares a título bajo y los anticuerpos anti-DNA fueron positivos; el complemento hemolítico total fue bajo, la IgM estaba discretamente elevada y el factor reumatoide se encontró a titulación de 1:640. El BAAR en jugo gástrico mostró de 6 a 9 bacilos por campo, y fue negativo en expectoración y orina. La prueba cutánea para la tuberculina fue positiva. La radiografía de tórax mostró infiltrado micro y macronodular bibasal y pequeño derrame basal izquierdo.

En el tratamiento inicial se empleó prednisona a dosis de - -

30mg/d. y antibióticos y, después de encontrar BAAR, se administró rifater. Progresivamente, la fiebre, el eritema malar y la artritis desaparecieron; la tele de tórax tres meses después fue normal. Un año después, la paciente presenta sólo artralgiás -- sin inflamación articular; en el laboratorio persisten los anticuerpos antinucleares a titulación baja (1:27); el factor reumatoide es de 1:340 y hay linfopenia leve. Su tratamiento actual es a base de prednisona, a dosis de 10mg cada 24 horas.

CASO NO. 5

Mujer de 34 años de edad, odontóloga, originaria y residente del Distrito Federal. Su padecimiento se remonta a diez años atrás con un cuadro caracterizado por fiebre nocturna de un año de evolución, tratada con antibióticos múltiples e incluso le practican faringoamigdalectomía, con mejoría por periodos limitados. De manera brusca, a la fiebre se suman artritis en articulaciones de manos y rodillas, caída de cabello y fenómeno de Raynaud incompleto; es internada en nosocomio donde, a pesar de un intenso escrutinio de laboratorio y gabinete incluyendo biopsia renal, no se establece un diagnóstico. El cuadro persiste y la paciente acude a otro médico, quién encuentra anticuerpos antinucleares y células LE positivos e integra el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Recibe tratamiento con ciclofosfamida por vía intramuscular diariamente por seis meses y glucocorticoide oral a altas dosis por un periodo de un año, después del cual abandona el tratamiento y control médico. La evolución subsecuente es tórpida, con exacerbaciones y remisiones parciales; una agudización obliga a la paciente a ser internada. Se sostiene nuevamente el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y se inicia tratamiento con prednisona a dosis elevadas e izoniacida. Un mes después, presenta bursitis séptica de codo izquierdo con buena respuesta a las cefalosporinas por vía intravenosa; cuatro meses después, se detectan abscesos subdérmicos en abdomen y en cresta iliaca. Se administra un triple esquema de antibióticos y se efectúa el drenaje quirúrgico. La evolución sigue siendo tórpida y recurre la fiebre, por lo que es nuevamente hospitalizada. A la evaluación de laboratorio fue notable lo siguiente: anemia moderada, hipocrómica y microcítica, leucocituria y eritrocituria. Los resultados del BAAR en orina fueron positivos, y la urografía excretora reveló riñón derecho excluido. Se inició un triple esquema de antifímicos y se realizó nefrectomía; la paciente persistió con fiebre, por lo que se añadió pirazina-



mida. La paciente evoluciona progresivamente a la mejoría, con resolución de las alteraciones articulares y de la caída del cabello. Un año después, la paciente presenta dolor en el antebrazo derecho y la evaluación radiológica muestra imagen de osteomielitis; se realizaron varios legrados y se extendió el tratamiento antifímico por un año y medio más. Los cultivos del material obtenido en los legrados fueron negativos. Al término del tratamiento antifímico, la paciente se encontró asintomática y el problema óseo se resolvió favorablemente. Dos años después, la paciente continúa asintomática, y el escrutinio clínico y de laboratorio intencionados para lupus eritematoso sistémico son negativos. La paciente actualmente no recibe ningún tipo de tratamiento.

CASO NO. 6

Mujer de 42 años de edad, empleada federal, residente del Distrito Federal. Presenta un cuadro de aproximadamente un año de evolución, caracterizado por nodulaciones subcutáneas, eritematosas, dolorosas, duras y con diámetros que varían de 0.5 a 1.0cm en miembros pélvicos y torácicos. Catalogado como eritema nodoso, se inicia tratamiento con glucocorticoide por vía oral y tópica con una respuesta irregular. Sin evidencia etiológica que lo justifique, es enviada a reumatología para descartar un proceso autoinmune. No se encontraron datos de interés en el interrogatorio y los exámenes de laboratorio de rutina e inmunológicos fueron normales, salvo por una VSG moderadamente elevada. En los cultivos para bacterias practicados a todos los niveles no hubo desarrollo. La búsqueda de BAAR en expectoración, jugo gástrico y orina fue negativa. Las radiografías de tórax y abdomen y el ultrasonido renal no mostraron alteraciones. La prueba de PPD fue de 27cm. Con solo esta evidencia, se inició tratamiento antifímico con rifater. Dos meses después, la mejoría fue objetiva y se suspendieron los glucocorticoides. Al término del tratamiento, la paciente se encontró asintomática y en los controles ulteriores no se han observado exacerbaciones.

CASO NO. 7

Mujer de 42 años de edad, ama de casa, residente del Distrito Federal. Paciente con diagnóstico conocido de lupus eritematoso sistémico de cuatro años de evolución, con afección mucocutáneo-articular, hematológica (trombocitopenia) y renal. La biopsia de riñón reveló nefropatía tipo IV de la clasificación de la OMS, por lo que se inició tratamiento con glucocorticoides a altas dosis. Se observó una buena respuesta a los mismos, así como mejoría del cuadro mucocutáneo-articular, pero persistió la trombocitopenia. La evolución fue estable, con cuadros intermitentes de exacerbación mucocutánea y articular, y trombocitopenia persistente; se inició cloroquina, con buena respuesta de las primeras. De manera súbita, presenta petequias generalizadas, gingivorragia, metrorragia y hematuria que condujeron a su internamiento. El laboratorio, mostró anemia severa (Hb 4g) hipocrómica y microcítica, VSG de 44mm en 60', linfopenia moderada y trombocitopenia extrema (12,000). La química sanguínea y los electrolitos séricos fueron normales, y el exámen general de orina mostró eritrocitos incontables. Los anticuerpos antinucleares y anti-DNA fueron positivos, el complemento hemolítico total y fraccionario fue bajo, los anticuerpos contra fosfolípidos se encontraron en parámetros normales, y el VDRL fue negativo. Se dio tratamiento con megadosis de prednisona y concentrados plaquetarios. La respuesta fue buena, lo que permitió darla de alta del hospital. Durante los siguientes meses no se presentó hemorragia, pero el recuento de plaquetas fue persistentemente bajo (de 20 a 60,000) a pesar de altas dosis de glucocorticoides orales, citotóxicos y anabolizantes. Durante el transcurso de su evolución, la paciente presenta artritis séptica en la rodilla derecha, detectandose mediante cultivo Salmonella tify, y es otra vez hospitalizada. En este internamiento se observan fiebre y adenomegalias cervicales, y la paciente refiere el antecedente de una biopsia ganglionar por medio de la cual se detectó tuberculosis, diagnóstico --

que fue negado después, por lo que no recibió tratamiento antifímico. La prueba cutánea para la tuberculina fue negativa, así como el BAAR en orina y espectoración. La radiografía de tórax mostró una imagen reticular en el campo pulmonar derecho, generalizada. Se repitió la búsqueda de BAAR, y en jugo gástrico se encontraron bacilos; los cultivos fueron negativos. Se inicia esquema de antifímicos (rifater). Un año después, terminado el tratamiento de tuberculosis, a la evaluación general para actividad de lupus eritematoso sistémico se observan plaquetas normales, y no hay artritis. Las pruebas inmunológicas para lupus eritematoso sistémico permanecen positivas. Actualmente la paciente recibe prednisona, a dosis de 5mg diariamente, y cloroquina, a dosis de 150mg diariamente; no hay datos de actividad de lupus y las plaquetas se mantienen en recuento por arriba de 200,000.

CASO NO. 8

Hombre de 54 años de edad, maestro, residente de Xochimilco, D.F. Enviado al servicio de reumatología por cuadro de dos años de evolución caracterizado por poliartralgias en grandes y pequeñas articulaciones y flogosis intermitente de rodillas y tobillos, - períodos en los que el paciente se autoadministraba prednisona a dosis de 50mg. Durante su primera evaluación, no se detectaron alteraciones articulares; se pidió al paciente que dejara de tomar la prednisona y se solicitaron exámenes de laboratorio de es crutinio. Un mes después, el paciente regresa al servicio, y a la evaluación física se encuentra inflamación articular simétrica en codos, pequeñas articulaciones de las manos y pies, y flogosis en rodillas y tobillos con gran limitación funcional. A un nuevo interrogatorio, el paciente describió períodos intermitentes de fiebre, y adenomegalias, catalogados y tratados como - procesos infecciosos de vías respiratorias altas y vías urina- - rias. En el laboratorio, se observó anemia moderada normocítica hipocrómica, VSG de 54mm en 60', linfocitosis periférica leve, - leucocituria y bacteriuria; la química sanguínea, incluyendo áci- do úrico y electrólitos séricos, fueron normales. No se notificaron alteraciones en el laboratorio inmunológico, salvo el factor reumatoide no significativo (1:16). Los urocultivos para -- bacterias fueron negativos. El análisis del líquido sinovial ob- tenido por artrocentesis de rodillas (inflamatorio II a la eva- luación macroscópica) informó un moderado incremento en la celu- laridad a expensas de células polimorfonucleares e hipoglucorra- quia, la tinción de Gram y los cultivos fueron negativos, pero - la búsqueda de BAAR fue positiva. La búsqueda de BAAR en orina y expectoración fue también positiva. La radiografía de tórax - mostró, infiltrado apical derecho. La prueba con PPD fue positiva.

Con los datos obtenidos, se inició tratamiento antifímico (ri- fater), y dos meses después el paciente estaba asintomático, sin tratamiento citotóxico auxiliar. El paciente abandona el servi-

cio, y cuatro meses después reingresa por poliartritis simétrica generalizada. Al interrogatorio, el paciente refirió haber suspendido el tratamiento dos meses antes "por mejoría".

CUADROS



CUADRO I. CASO 1; F/64a.: TUBERCULOSIS GANGLIONAR

CUADRO CLINICO	RESPUESTA A TX. ANTIFIMICO
fiebre	resolución
uveítis	resolución
adenomegalias	resolución
artritis	resolución
anemia leve normocítica normocrómica	resolución
linfocitosis	resolución
VSG 48mmhr	normal
leucocituria/bacteriuria	resolución
prueba de látex (++)	negativo
AAN 1:1024	1:80
anticuerpos anti-DNA (+)	negativo
hipocomplementemia	normocomplementemia

CUADRO II. CASO 2; F/29a.: TUBERCULOSIS DE TRACTO URINARIO

CUADRO CLINICO	RESPUESTA A TX. ANTIFIMICO
fiebre	resolución
miopatía	resolución
artritis	resolución
anemia leve normocítica normocrómica	resolución
linfocitosis	resolución
elevación de enzimas -- musculares	resolución
leucocituria	resolución



CUADRO III. CASO 3; F/63a.: TUBERCULOSIS DE TRACTO URINARIO

CUADRO CLINICO	RESPUESTA A TX. ANTIFIMICO
fiebre	resolución
pérdida ponderal	resolución
hipertrofia parotídea	resolución
dermatosis en espalda	resolución
síndrome seco	resolución
adenomegalias	resolución
artritis	resolución
linfadenopatía angioinmuno- blástica	resolución
anemia moderada normocítica hipocrómica	resolución
linfopenia	resolución
VSG 52mmhr	normal
hipergammaglobulinemia	resolución
AAN (+)	negativos
leucocituria/bacteriuria	resolución
alteraciones en urografía - excretora y ultrasonografía renal (inflamación crónica)	sin control

CUADRO IV. CASO 4; F/64.: TUBERCULOSIS PULMONAR

CUADRO CLINICO	RESPUESTA A TX. ANTIFIMICO
fiebre	resolución
disnea	resolución
tos productiva	resolución
dolor torácico	resolución
eritema malar	resolución
adenomegalias	resolución
estertores crepitantes	resolución
artritis	artralgias
derrame articular	resolución
miopatía	resolución
anemia moderada normocítica hipocrómica	resolución
linfopenia severa	linfopenia leve
VSG 45mmhr	30mmhr
FR 1:640	1:360
hipocomplementemia	normocomplementemia
hipergammaglobulinemia	resolución
AAN 1:80	1:80
anticuerpos anti-DNA (+)	negativo
alteraciones en Rx. de tó-- rax	resolución

CUADRO V. CASO 5; F/34a.: TUBERCULOSIS RENAL

CUADRO CLINICO	RESPUESTA A TX. ANTIFIMICO
fiebre	resolución
caída de cabello	resolución
eritema malar	resolución
Raynaud incompleto	mejoría
artritis	resolución
anemia moderada microcítica hipocrómica	resolución
leucocituria/eritrocituria	resolución
AAN (+)	negativos
células LE (+)	negativas
alteraciones en la urografía excretora (exclusión del ri- ñón derecho)	sin control (nefrectomía)

CUADRO VI. CASO 6; F/42a.: PPD POSITIVO

CUADRO CLINICO	RESPUESTA A TX. ANTIFIMICO
eritema nodoso	resolución
VSG 38mmhr	normal
PPD 27cm.	sin control

**CUADRO VII. CASO 7; F/42a.: TUBERCULOSIS GANGLIONAR Y PULMONAR**

<b>CUADRO CLINICO</b>	<b>RESPUESTA A TX. ANTIFIMICO</b>
fiebre	resolución
fotosensibilidad	persiste
eritema malar	persiste
adenomegalias	resolución
anemia moderada hipocrómica normocítica	resolución
trombocitopenia severa	resolución
AAN	persisten
anticuerpos anti-DNA	persisten
hipocomplementemia	normocomplementemia
hipergammaglobulinemia	resolución
alteraciones en Rx. de tó-- rax	resolución ,

**CUADRO VIII. CASO 8; M/54a.: TUBERCULOSIS MILIAR**

<b>CUADRO CLINICO</b>	<b>RESPUESTA A TX. ANTIFIMICO</b>
fiebre	resolución
adenomegalias	mejoría
artritis con derrame	resolución
anemia moderada hipocrómica normocítica	anemia leve normocrómica normocítica
linfocitosis	resolución
leucocituria	resolución
FR 1:16	negativo
alteraciones en Rx. de tó-- rax	sin control

**CUADRO IX. CASOS REPORTADOS. ESPECTRO INMUNOLOGICO Y TUBERCULOSIS**

<b>PACIENTES sexo/edad</b>	<b>ENFERMEDAD AUTOINMUNE*</b>	<b>EVIDENCIA DE TUBERCULOSIS</b>
F/64	LES/AR/Uveítis	Biopsia ganglionar
F/29	Polimiositis	BAAR y cultivo - en orina
F/63	Síndrome de Sjögren	BAAR y cultivo - en orina
F/64**	LES/AR	BAAR en expectoración
F/34	LES	BAAR en orina -- positivo
F/42	Eritema nodoso	PPD positivo
F/42***	LES con trombocitopenia severa	Biopsia ganglionar, BAAR en jugo gástrico
M/54	AR (Enfermedad de Poncet)	BAAR en expectoración, orina y líquido sinovial

\* Diagnóstico(s) sugestivo(s) de acuerdo a hallazgos clínicos

\*\* Probablemente curse con una enfermedad autoinmune

\*\*\* Diagnóstico de LES bien definido

LES lupus eritematoso sistémico

AR artritis reumatoide

CUADRO X. ESPECTRO CLINICO Y RESPUESTA A TX. ANTIFIMICO

MANIFESTACIONES	CASOS							
	1	2	3	4	5	6	7	8
fiebre	-	+/-	+/-	+/-	+/-	-	+/-	+/-
artritis	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-	+/-	+/-
adenomegalias	+/-	-	+/-	+/-	-	-	+/-	+/-
piel y anexos	-	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+P	-
pérdida de peso	-	-	+/-	-	+/-	-	-	-
miopatía	-	+/-	-	+/-	-	-	-	-
pulmonares	-	-	-	+/-	-	-	-	+/-
derrame articular	-	-	-	+/-	-	-	-	+/-
Raynaud	-	-	-	-	+P	-	-	-
síndrome seco	-	-	+/-	-	-	-	-	-
uveítis	+/-	-	-	-	-	-	-	-
hematológicas	+/-	+/-	+/-	+M	+/-	-	+M	+M
incremento de VSG	+/-	+/-	+/-	+M	SD	+/-	+M	+/-
alteración del EGO	-	+/-	+/-	-	+/-	-	-	+/-
hipocomplementemia	+/-	-	-	+/-	SD/-	-	+/-	-
AAN	+M	-	+/-	+P	-	-	+P	-
anti-DNA	+/-	-	-	+/-	+/-	-	+M	-
FR	+/-	-	-	+M	-	-	-	+/-
células LE	-	-	-	-	+/-	-	-	-
hipergammaglobulinemia	-	-	+/-	+/-	SD	-	+M	-
elevación de enzimas musculares	-	+/-	-	-	SD	-	-	-
PPD	-	+/-	-	+/-	SD	+NR	-	+/-
alteraciones en el gabinete	-	-	+NR	+/-	+NR	-	+/-	+NR

+ presente; - negativo

NR no realizado; SD se desconoce; M mejoría; P persiste

**CUADRO XI. FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES CLINICAS Y DE LABORATORIO SUGESTIVAS DE ENFERMEDAD REUMATOLOGICA**

MANIFESTACIONES	PACIENTES*	(%)
elevación de VSG	6/6**	100
artritis	7/6	85.7
hematológicas	6/7	85.7
fiebre	5/7	71.4
AAN	4/7	57.1
hipocomplementemia	3/6**	50.0
anticuerpos anti-DNA	3/7	42.8
FR	3/7	42.8
hipergammaglobulinemia	2/6**	33.3
eritema malar	2/7	28.5
miopatía	2/7	28.5
fenómeno de Raynaud	1/7	14.2
síndrome seco	1/7	14.2
uveítis	1/7	14.2
células LE	1/7	14.2
elevación de enzimas musculares	1/7	14.2

\* Se consideraron solo 7 pacientes debido a que el caso 7 tiene diagnóstico de LES bien definido.

\*\* Se consideraron solo 6 pacientes porque la evaluación correspondiente no fue considerada en el caso 5.

**CUADRO XII. ESCRUTINIO DE LABORATORIO EMPLEADO PARA EL - -  
DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS**

PACIENTES	BAAR*	CULTIVO**	BIOPSIA**	PPD
1	(-)	NR	n1	(-)
2	or	or	NR	(+)
3	or	or	NR	(-)
4	ex	(-)	NR	(+)
5	or	(-)	NR	(-)
6	(-)	(-)	NR	(+)
7	jg	(-)	n1	(-)
8	ex, or, ls	NR	NR	(+)

\* positivo; \*\* positivo para *Mycobacterium tuberculosis*;  
(-) negativo; (+) positivo

NR no realizado(a); ex expectoración; jg jugo gástrico;  
or orina; ls líquido sinovial

**CUADRO XIII. FRECUENCIA Y LOCALIZACION DE TUBERCULOSIS**

SITIO	PACIENTES	(%)
Tracto urinario	3/7	42.8
Más de un sitio	2/7	28.5
Pulmonar pura	1/7	14.2
Ganglionar pura	1/7	14.2
Indeterminado	1/7	14.2



CUADRO XIV. TRATAMIENTO REUMATOLOGICO ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS

PACIENTES	TRATAMIENTO	COMPLICACIONES	TRATAMIENTO DE SOSTEN
1	PDN 20mg/d, AINES	ninguna	sin tratamiento
2	PDN 50mg/d	ninguna	sin tratamiento
3	salicilatos 3d/d	ninguna	sin tratamiento
4	PDN 30mg/d, AINES	IVU de repetición	PDN 10mg/d, AINES
5	PDN*, CFM IM	bursitis séptica, absceso de partes blandas	sin tratamiento
6	PDN 20mg/d, glucocorticoide tópico	ninguna	sin tratamiento
7	PDN*; bolos de CFM, azatioprina**	artritis séptica, IVRA e IVU de repetición	PDN 5mg/d, cloroquina 150mg/d
8	PDN 50mg irregular	IVRA e IVU de repetición, artritis séptica tuberculosa (?)	sin tratamiento

PDN prednisona; AINES antiinflamatorios no esteroideos; CFM IM ciclofosfamida intramuscular; PDN\* dosis moderada a megadosis; azatioprina\*\* dosis media a alta

IVRA infección de vías respiratorias altas; IVU infección de vías urinarias

CUADRO XV. TUBERCULOSIS Y TRATAMIENTO

PACIENTES	ESPECTRO CLINICO COMPATIBLE CON TUBERCULOSIS	LOCALIZACION	TRATAMIENTO DE
1	Antecedente de biopsia ganglionar, adenomegalias, anemia, linfocitosis	Ganglionar	HAIN/rifampicina
2	Fiebre, anemia, linfocitosis, leucocituria/bacteriuria	Vías urina-- rias	HAIN/rifampicina/pirazinamida
3	Fiebre, ataque al estado general, adenomegalias, leucocituria/eritrocituria, inflamación renal crónica*	Vías urina-- rias	HAIN/rifampicina/etambutol
4	Fiebre, adenomegalias, síntomas y signos pulmonares**, anemia	Pulmonar	Rifater
5	Fiebre, ataque al estado general, anemia, leucocituria/eritrocituria, exclusión de riñón derecho***	Vías urina-- rias	HAIN/rifampicina/etambutol/pirazinamida
6	Eritema nodoso, PPD positivo	Desconocido	Rifater
7	Antecedente de biopsia ganglionar, fiebre, adenomegalias, anemia, Rx. de tórax anormal	Ganglionar y Pulmonar	Rifater
8	Fiebre, adenomegalias, síntomas y signos pulmonares, anemia, linfocitosis, leucocituria/eritrocituria	Pulmonar, vías uritarias articular	Rifater

\* por urografía excretora y ultrasonografía renal; \*\* incluyendo alteraciones en Rx. de tórax;

\*\*\* por urografía excretora, se realizó nefrectomía sin complicaciones

ANALISIS

Y

DISCUSION

Sólo le pido a Dios,  
que el dolor no me sea indiferente  
que la reseca muerte no me encuentre  
vacía, sola y sin haber hecho lo suficiente

## ANALISIS

### ANALISIS DE LOS CASOS

En este trabajo se describe el cuadro clínico y la respuesta -- al tratamiento antifímico de un grupo de pacientes con enferme-- dad reumatológica y tuberculosis asociadas.

**PACIENTE 1** (cuadro I). Anciana con diagnóstico reciente de tu-- berculosis ganglionar, poliartritis simétrica y uveítis. Desde el punto de vista reumatológico, varias hipótesis podrían ser -- planteadas (cuadro IX). Sin apoyo de laboratorio y gabinete, u-- na primera posibilidad diagnóstica lo constituyen la artropatía seronegativa y la artritis reumatoide. El primer escrutinio de laboratorio con prueba de látex positiva desvía la atención ha-- cia la segunda entidad, pero el informe de anticuerpos antinu-- cleares a titulación elevada, anti-DNA positivos y la ausencia -- de cambios radiológicos característicos de artritis reumatoide -- lo descartan. El hallazgo positivo de la prueba de escrutinio -- de lupus eritematoso sistémico en valores significativos, anti-- cuerpos contra DNA e hipocomplementemia apoyan este último diag-- nóstico; sin embargo, el número de criterios, el comportamiento clínico y el informe ulterior inmediato negativo para anticuer-- pos anti-DNA son insuficientes para sustentarlo. Pensando en un fondo autoinmune y las serias complicaciones secundarias a la u-- veítis, se añadió prednisona a dosis baja al esquema antifímico.

Una rápida respuesta del cuadro inmunológico, concomitante a mejoría del espectro clínico, que condujo al diagnóstico de tuberculosis y permitió suspender la administración de glucocorticoides en un plazo más corto de los convencionales, sugiere una posible participación etiopatogénica de la infección tuberculosa en el proceso autoinmune. La remisión del cuadro clínico y de laboratorio, aun sin tratamiento inmunomodulador, apoya esta teoría (cuadros X y XIV).

PACIENTE 2 (cuadro II). Mujer adulta con cuadro clínico dominado por miopatía asociada a elevación de enzimas musculares y poliartritis, sugestivo de polimiositis del grupo I o V (en este caso, asociado a artritis reumatoide) de la clasificación de Bohans y col. (cuadro IX). Aunque no se realizó electromiografía ni biopsia muscular y el patrón de debilidad no era el característico, la agudeza del cuadro condujo al uso empírico de prednisona a la dosis convencional para polimiositis. El diagnóstico oportuno de tuberculosis obligó a suspender el esteroide y se observó remisión del cuadro muscular al administrar antifímicos a pesar de ello, proponiendo a la tuberculosis como causante del cuadro miopático (cuadro X). La mejoría inicial con el esteroide pudo haber sido secundaria a la acción antiinflamatoria del mismo, pero su empleo posterior no fue requerido (cuadro XV).

PACIENTE 3 (cuadro III). Mujer en la séptima década de la vida, en quien los hallazgos de hipertrofia parotídea, síndrome seco y artritis no erosiva llevaron a un diagnóstico presuntivo de síndrome de Sjögren. Los resultados de patología en la glándula salival menor, la sialografía, y la lámpara de hendidura fueron casi diagnósticos, pero los anticuerpos contra los antígenos RO y LA fueron negativos. La linfadenopatía angioinmunoblástica mostrada por biopsia de nódulo linfático arrojó un segundo diagnóstico (cuadro IX). Sin embargo, el hallazgo y el tratamiento precoz de tuberculosis condujo a la desaparición del cuadro, con --

clara mejoría, aun antes de que se notificara sobre la linfadeno  
patía angioinmunoblástica. Estos datos implican que la tubercu-  
losis fue la enfermedad primaria que pudo simular los cambios --  
clínicos (cuadro X).

PACIENTE 4 (cuadro IV). Se refiere a una paciente senil con cri-  
terios clínicos y de laboratorio que podrían sustentar los diag-  
nósticos de lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide --  
(cuadro IX). De manera concomitante se hizo el diagnóstico de -  
tuberculosis pulmonar y se inició el tratamiento antifímico e in-  
munomodulador. La mejoría clínica fue clara, pero persistió la  
linfopenia, los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide,  
lo que obligó a usar el tratamiento reumatológico de sostén (cua-  
dros X y XIV). Estrictamente, estos datos son inespecíficos, pe-  
ro la paciente cuenta con el significativo antecedente de una hi-  
ja con lupus eritematoso sistémico y, por otro lado, las enferme-  
dades reumatológicas en ancianos suelen ser atípicas y leves. -  
Con base en esto, es posible que la infección por tuberculosis -  
haya desencadenado un cuadro latente genéticamente determinado,  
y que la eliminación del factor desencadenante haya promovido u-  
na evolución benigna.

PACIENTE 5 (cuadro V). Mujer joven en quien la fiebre, la artri-  
tis, la caída del cabello, el fenómeno de Raynaud, las células -  
LE y los anticuerpos antinucleares integraron el diagnóstico de  
lupus eritematoso sistémico, y una persistente actividad (artri-  
tis y fiebre) condujeron al uso de altas dosis de inmunomodula-  
dores (cuadro XIV). Quizá el tratamiento inmunosupresor tan agre-  
sivo permitió la superinfección fímica. Por desgracia, el diag-  
nóstico y tratamiento inicial de la paciente fue realizado fuera  
de nuestra institución, por lo que desconocemos su evolución se-  
rológica, pero al interrogatorio la paciente refirió remisión de  
los "datos de actividad", negó manifestaciones mayores de lupus  
eritematoso sistémico, y la evaluación actual no arroja datos --

que lo apoyen. Estos antecedentes sugieren que la tuberculosis fue capaz de inducir la expresión de los datos de autoinmunidad.

**PACIENTE 6** (cuadro VI). Mujer con diagnóstico conocido de eritema nodoso, en quien el tratamiento antifímico de prueba condujo a la remisión del mismo. No fue posible demostrar el diagnóstico de tuberculosis, pero la respuesta al tratamiento y el PPD positivo son muy compatibles con este.

**PACIENTE 7** (cuadro VII). En este caso se describe una paciente con diagnóstico definido de lupus eritematoso sistémico, con cuadro clínico dominado por artritis y trombocitopenia seria. Coincidiendo con la administración de tratamiento antifímico por tuberculosis pulmonar, se observó remisión de la artritis y recuentos crecientes de plaquetas; al término del tratamiento antifímico, el único tratamiento inmunomodulador empleado era prednisona a dosis mínima y cloroquina (cuadros X y XIV). Con base en estos hallazgos, consideramos que algún factor inherente a la tuberculosis influyó en la evolución tórpida y en los logros terapéuticos limitados. Posiblemente, la artritis reactiva estuvo agregada a la enfermedad subyacente.

**PACIENTE 8** (cuadro VIII). En este caso, la evaluación clínica reumatológica inicial no discriminó un diagnóstico, probablemente debido al uso de glucocorticoide oral. La suspensión del tratamiento con prednisona precipitó un cuadro poliarticular inflamatorio característico de artritis reumatoide, que se descarta por la carencia de apoyo de laboratorio y gabinete (cuadro IX). El hallazgo casual de BAAR positivo en líquido sinovial y la detección ulterior de tuberculosis miliar definen los diagnósticos de artritis séptica tuberculosa y artropatía reactiva. La mejoría inicial en respuesta al tratamiento antifímico, aun sin administrar moduladores de la inflamación, apoyan esta presunción -- (cuadros IX y XIV).

## ANALISIS GENERAL

Se informó sobre ocho pacientes, siete mujeres y un varón con edad promedio de 49 años, el mayor de 64 y el menor de 29, con un diagnóstico reumatológico inicial, en quienes la detección de tuberculosis y la respuesta al tratamiento de la misma, modificaron de manera determinante la evolución, el pronóstico, y las consideraciones diagnósticas y terapéuticas.

La tuberculosis fue detectada con base en el hallazgo positivo de BAAR en líquidos corporales, el crecimiento micobacteriano en cultivos o la ubicación del bacilo tuberculoso en especímenes obtenidos por biopsia (cuadro IX). La localización más frecuente de la tuberculosis fue en las vías urinarias, con este hallazgo en tres pacientes (42.8%), seguido por situación en más de un sitio en dos pacientes (28.5%) y, finalmente, tuberculosis ganglionar y pulmonar en un paciente cada uno (14.2%) (cuadros XIII y XV). En un paciente, la ubicación no fue determinada y el diagnóstico de tuberculosis se apoyó en la respuesta al tratamiento y el PPD positivo. En los pacientes con más de una localización, ésta correspondió a tuberculosis ganglionar y pulmonar en uno de ellos (caso 7) y pulmonar, vías urinarias y articular en el otro (caso 8). La prueba de escrutinio con mayor frecuencia encontrada fue la de BAAR, presente en seis pacientes, y en segundo lugar el cultivo para Mycobacterium o la detección del bacilo tuberculoso en biopsia, positivos en dos pacientes para cada uno de ellos, datos a los que no dimos valor cualitativo por no haber sido realizadas en todos los pacientes (cuadro XII). La prueba cutánea de la tuberculina fue positiva en cuatro pacientes, ninguno de los cuales recibió tratamiento inmunosupre-



sor previo a la realización de ésta. En dos pacientes, el control fue negativo, y en los otros dos no ha sido realizado (cuadro IX).

El esquema antifímico consistió en diferentes combinaciones de estreptomina, rifampicina, etambutol, pirazinamida e isoniazida, o la administración sola del compuesto combinado distribuido por el sector salud (rifater). La respuesta en todos los pacientes fue adecuada, con mejoría o remisión a las dosis convencionales, difiriendo unicamente en el tiempo de administración (cuadro XV).

La lista de alteraciones clínicas o de laboratorio fue extensa, con gran frecuencia para elevación de la VSG, artritis y trastornos hematológicos. Hallazgos frecuentes fueron: fiebre, anticuerpos antinucleares e hipocomplementemia, y significativos: anticuerpos anti-DNA, factor reumatoide e hipergammaglobulinemia. Los resultados de laboratorio trascendentales fueron: incremento de la VSG (100%), alteraciones hematológicas (85.7%), anticuerpos antinucleares (57.1%) e hipocomplementemia (50%), y los signos clínicos: artritis (85.7%) y fiebre (71%) (cuadro XI).

Se inició el tratamiento inmunomodulador en siete pacientes, y al fin del tratamiento antifímico fue sólo sostenido en dos, u no de ellos con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico definido (caso 7). Las complicaciones infecciosas secundarias a la inmunodepresión farmacológica ocurrieron en cuatro pacientes, la mayoría de poca importancia, pero mayores en dos pacientes, artritis séptica en uno y absceso de tejidos blandos y bursitis séptica en otro; estos pacientes fueron los que recibieron tratamiento inmunomodulador más agresivo (cuadro XIV).

## DISCUSION

Los estudiosos del siglo XIX informaron sobre varios pacientes con poliartritis que más tarde sucumbieron a la tuberculosis pulmonar. En 1897, Antonin Poncet integró estos hallazgos a propios y realizó una detallada descripción de lo que llamó reumatismo tuberculoso. Aunque se ha especulado un posible rol etiotogénico de *Mycobacterium tuberculosis* en algunas enfermedades reumatológicas, esta asociación no ha sido probada, pero los estudios realizados con sofisticada tecnología molecular han encontrado evidencia de que *Mycobacterium* puede inducir inmunostimulación en modelos animales y humanos, expresada como autorreactividad.

En este trabajo informamos sobre siete pacientes con un espectro clínico y de laboratorio que integró un diagnóstico reumatológico que fue inducido por tuberculosis, y sobre una paciente con enfermedad reumatológica primaria en quien la asociación con tuberculosis marcó una evolución tórpida y refractaria al tratamiento. A excepción de la enfermedad tipo artritis reumatoide (enfermedad de Poncet o reumatismo tuberculoso), no encontramos informes en la literatura relacionados con nuestros hallazgos. Los diagnósticos en los pacientes que describimos, antes del uso de tratamiento antifímico, incluyeron: lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, polimiositis, eritema nodoso, enfermedad de Poncet y artritis séptica tuberculosa.

Dentro del espectro general de las alteraciones encontradas en nuestros pacientes, los reactantes de fase aguda fueron los más frecuentes. Estos suelen estar presentes en prácticamente todos los procesos con inflamación y pueden ser explicados por -

la tuberculosis per se; la fiebre, la anemia y la linfocitosis son también alteraciones asociadas con infección fímica. La poliartritis fue también significativa; esta observación coincide con los informes que apoyan la existencia de la enfermedad de -- Poncet, y lo mismo que en estos pacientes, la artritis remitió en respuesta al tratamiento antifímico en los nuestros. Una diferencia fundamental en nuestro estudio en relación con la literatura fue la baja prevalencia de PPD positivo; consideramos que la negatividad de esta prueba en cuatro de nuestros pacientes -- puede atribuirse a inhibición de la inmunidad celular secundaria al uso concomitante de glucocorticoides. La miositis fue observada en tres pacientes, y aunque constituye un criterio angular diagnóstico en la polimiositis, ésta es sólo una de las muchas entidades en el espectro de las miopatías, y las infecciones son una causa común de éstas. Uno de los pacientes presentó eritema nodoso; es conocido que esta entidad se asocia con cierta frecuencia a tuberculosis, y con nuestros hallazgos apoyamos esta relación.

Existen algunos informes en la literatura de trombocitopenia, u otras alteraciones hematológicas, en pacientes infectados por *Mycobacterium tuberculosis*; las observaciones al respecto sugieren que éstos fenómenos pueden ser inducidos por granulomas tuberculosos intramedulares. Por desgracia, una evaluación de la médula ósea no fue practicada en la paciente que presentó trombocitopenia, y es factible que ésta hubiera sido la causa de su trombocitopenia; otra posible explicación, es que la infección por *Mycobacterium tuberculosis* hubiera sido capaz de inducir una pérdida de la autotolerancia hacia epítomos plaquetarios, probablemente expresados por la presencia del bacilo tuberculoso.

En contra de lo notificado por Grieco y Bloch, la afección tuberculosa de las vías urinarias fue la localización más común en nuestros pacientes, sobre enfermedad pulmonar y ganglionar, pero nuestro número de pacientes no es significativo. Por otro lado, creemos que el diagnóstico de tuberculosis pudo haber sido opor-

tuno con un estudio más escrupuloso en los pacientes con diagnóstico tardío, señalado por la fiebre, adenomegalias y alteraciones en la biometría hemática.

Estamos de acuerdo en que algunos de nuestros pacientes fueron diagnosticados bajo un espectro reumatológico incompleto y que nuestro tipo de tratamiento predispone a infecciones, pero la detección en la mayoría de ellos fue incidental, y nuestro informe es sólo observacional y descriptivo. A pesar de esto, la desaparición de los síntomas y signos de tuberculosis, así como la mejoría o la remisión de los aspectos propios a la autoinmunidad en respuesta a los antifímicos, sustenta una posible participación etiopatogénica de Mycobacterium en el cuadro reumatológico. Serán necesarios estudios prospectivos con búsqueda intencionada de tuberculosis y evaluación a nivel molecular en pacientes reumatológicos bajo las circunstancias que señalamos en esta tesis para probar nuestra teoría. Por el momento, dejamos sólo un precedente.

## CONCLUSIONES

1. La tuberculosis continúa siendo una enfermedad vigente y con un alto impacto en el campo de la Salud Pública.
2. Es posible encontrar alteraciones en la evaluación física y de laboratorio propias de los procesos de tipo autoinmune en el espectro clínico de la tuberculosis.
3. La tuberculosis puede simular o presentarse como una enfermedad reumatológica y la administración de un tratamiento antifímico conduce a su resolución.
4. La poliartritis simétrica y la elevación de reactantes de fase aguda fueron los hallazgos más frecuentes en los casos notificados.
5. Una enfermedad autoinmune latente puede ser precipitada por una infección tuberculosa activa.
6. La infección causada por *Mycobacterium tuberculosis*, asociada con una enfermedad reumatológica, puede inducir una evolución tórpida o atípica.
7. El bacilo tuberculoso puede causar artritis reactiva.
8. La tuberculosis debería ser descartada y/o incluida en el diagnóstico diferencial de cuadros compatibles con enfermedad reumatológica antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor.
9. Los trabajadores de la salud debemos considerar la necesidad de pensar oportunamente en el diagnóstico de tuberculosis en una época en que su resurgimiento es inminente.

ESTA TESIS NO DEBE  
CALIB DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

1. H. C. Hinshaw y J. F. Murray. ENFERMEDADES DEL TORAX - --  
4ta. Ed., 1988: 251.
2. Bloch A. B., Rieder H. L., et al. THE EPIDEMIOLOGY OF TU-  
BERCULOSIS IN THE UNITED STATES Semm Resp Infect 4; 3: --  
157, 1984.
3. Grieco M. H. and Chmel H. ACUTE DISSEMINATED TUBERCULOSIS  
AS A DIAGNOSTIC PROBLEM: A CLINICAL STUDY BASED ON TWENTY  
EIGHT CASES Am Rev Resp Dis 109: 554, 1984.
4. CDC: PERSONAL COMUNICACION. Department of Health Educa--  
tion and Welfare, Public Health Service, 1990.
5. Davies P. D., Hunphries M. J., et al. BONE AND JOINT TU--  
BERCULOSIS: A SURVEY NOTIFICATIONS IN ENGLAND AND WALES -  
J Bone and Joint Surg 66B: 326, 1984.
6. Davidson P. T. and Horovitz I. SKELETHAL TUBERCULOSIS: A  
REVIEW WITH PATIENT PRESENTATIONS AND DISCUSSION Am J Med  
48: 77, 1990.
7. Kelley, Harris, Rudy and Sledge. TEXTBOOK OF RHEUMATOLOGY  
4th. Ed., 1993: 1467.
8. Nathanson L. and Cohen W. A STATISTICAL AND ROENTGEN ANA-  
LYSIS OF TWO HUNDRED CASES OF BONE AND JOINT TUBERCULOSIS  
Radiology 36: 550, 1991.
9. Wallace R. and Cohen A. S. TUBERCULOUS ARTHRITIS: A RE--  
PORT OF TWO CASES WITH A REVIEW OF BIOPSY AND SYNOVIAL - -  
FLUID FINDINGS Am J Med 61: 227, 1976.
10. A. J. Isaacs and R. Storrock. PONCET'S DISEASE: FACT OR  
FICTION? Tubercule 55: 135, 1974.
11. H. M. Utkina. PONCET'S RHEUMATISM (ANALYSIS OF 102 OBSER-  
VATIONS) Sov Med 6: 6, 1981.
12. Lawrence Dael, Irana Long, et al. PONCET'S DISEASE: TU--  
BERCULOUS RHEUMATISM Rev Infect Dis 11; 1: 106, 1989.
13. Soderstrom R. M., Krull E. A. ERYTHEMA NODOSUM: A REVIEW  
Cutis 21: 806, 1978.
14. Palacios-Boix, Hernández-Pendo, et al. IMMUNE RESPONSE TO  
MYCOBACTERIAL ANTIGENS IN TAKAYASU ARTERITIS Arthritis --  
Rheum 32: 71, 1992.

15. Graeff-Meeder, W. Kuis G. T., et al. T LYMPHOCITE IMMUNITY TO 60KD HEAT SHOCK PROTEIN IN JUVENIL CHRONIC ARTHRITIS Lancet 33: 1368, 1991.
16. Willem van Eden. HEAT SHOCK PROTEINS AS IMMUNOGENIC BACTERIAL ANTIGENS WITH THE POTENTIAL TO INDUCE AND REGULATE AUTOIMMUNE ARTHRITIS Immun Rev 121: 5, 1993.
17. Riebeling-Navarro, Madrid-Marina y cols. AGENTES INFECCIOSOS Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES Salud Púb Mex 34: 342, - - 1992.
18. Peter K. Sorger. H-S FACTOR AND THE HEAT SHOCK RESPONSE - Cell 65: 363, 1991.
19. Robert D. Inman. INFECTIOUS ETIOLOGY OF RHEUMATOID ARTHRITIS Rheum Dis Clin North Am 17; 4: 859, 1991.
20. Ivan Roitt, Jonathan Brostoff, David Male. IMMUNOLOGY - - Third Ed., 1993: 24.1.
21. Robert G. Lahita, M. D. SYSTEMIC LUPUS ERITHEMATOSUS Second Ed., 1992: 87.
22. Gabrielle Kingsley, et al. ANTIGENIC RESPONSES IN REACTIVE ARTHRITIS Rheum Dis Clin North Am 18; 1: 49, 1992.
23. T. R. Southwood and J. S. Gaston. THE MOLECULAR BASIS OF PONCET'S DISEASE Arthritis Rheum 15: 491, 1991.
24. Thomas Ochsenkün, Matias M. Weber, et al. ARTHRITIS AFTER MYCOBACTERIA BOVIS IMMUNOTHERAPY FOR BLADDER CANCER Am J Med 17: 507, 1988.
25. Turisu M. Miyahara, Sinohara N., et al. A NEW SIDE EFFECT OF BCG IMMUNOTHERAPY -BCG INDUCED ARTHRITIS IN MAN Cancer Immun Immunother 5: 77, 1978.
26. Hughes R. A., Allard S. A., et al. ARTHRITIS ASSOCIATED - ADJUVANT MYCOBACTERIAL TREATMENT FOR CARCINOMA OF THE BLADDER Ann Rheum Dis 48: 432, 1988.
27. Yi-Han Chang, Carl M. Pearson and Chiyuki Abe. ADJUVANT - POLYARTHRITIS Arthritis Rheum 23; 1: 62, 1984.
28. Ferdinand C. Breedved and David E. Trentham. PROGRESS IN-THE UNDERSTANDING OF INDUCIBLE MODELS OF CHRONIC ARTHRITIS Rheum Dis Clin North Am 13; 3: 531, 1987.
29. Iron R. Cohen and Joseph Holoshitz. T LYMPHOCITES CLONES ILLUMINATE PATHOGENESIS AND AFFECT THERAPY OF EXPERIMENTAL ARTHRITIS Arthritis Rheum 28; 8: 841, 1985.

30. Paul F. Life, Effiong O. Bassey and J. S. Hill Gaston. T CELL RECOGNITION OF BACTERIAL HEAT SHOCK PROTEIN IN INFLAMMATORY ARTHRITIS *Immun Rev* 121: 115, 1988.
31. Willem van Eden, Jelle E. R. Thole, et al. CLONING OF THE MYCOBACTERIAL EPITOPE RECOGNIZED BY T LYMPHOCITES IN ADJUVANT ARTHRITIS *Nature* 331: 171, 1988.
32. Joseph Holoshitz, Ilana Drucher, et al. T LYMPHOCITES OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS SHOW AUGMENTED REACTIVITY TO A FRACTION OF MYCOBACTERIA CROSS REACTIVE WITH CARTILAGE - *Lancet*, August 9: 305, 1986.
33. Pieter C. M. Res, Cees G. Schaar, et al. SYNOVIAL FLUID T CELL REACTIVITY AGAINST 65KD HSP OF MYCOBACTERIA IN EARLY CHRONIC ARTHRITIS *Lancet*, August 11: 372, 1988.
34. J. S. Hill Gaston, Paul F. Life, et al. IN VITRO RESPONSES TO 65KD MYCOBACTERIA PROTEIN BY SYNOVIAL T CELLS FROM INFLAMMATORY ARTHRITIS PATIENTS *J Immun* 143: 2494, 1989.
35. J. S. Hill Gaston, Peter J. Jenner, et al. RECOGNITION OF A MYCOBACTERIA SPECIFIC EPITOPE IN THE 65KD HEAT SHOCK PROTEIN BY SYNOVIAL FLUID DERIVED T CELLS CLONES *J Exp Med* - 171: 831, 1990.
36. B. Wilbrink, M. Holewijn, et al. SUPPRESSION OF HUMAN CARTILAGE PROTEOGLYCAN SYNTHESIS BY RHEUMATOID SYNOVIAL FLUID MONONUCLEAR CELLS ACTIVATED WITH MYCOBACTERIAL 60KD HEAT SHOCK PROTEIN *Arthritis Rheum* 36; 4: 514, 1993.
37. Richard M. Pope, Rosa M Lovis and Radhey S. Gupta. ACTIVATION OF SYNOVIAL FLUID T LYMPHOCITES BY 60KD SHOCK PROTEIN IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY SYNOVITIS *Ann Rheum* 35; 1: 43, 1992.
38. Tom H. M. Ottenhoff, Pedro Torres, et al. EVIDENCE FOR AN HLA-DR4 ASSOCIATED IMMUNE RESPONSE GENE FOR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS *Lancet*, August 9: 310, 1986.
39. Palacios-Boix, Iris Estrada, et al. HLA-DR4 RESTRICTED -- LYMPHOCYTE PROLIFERATION TO A MYCOBACTERIA TUBERCULOSIS -- EXTRACT IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND HEALTHY SUBJECTS *J Immun* 140; 6: 1844, 1988.
40. Graham Rook and John Mc Culloch. HLA-DR4, MYCOBACTERIA, -- HEAT SHOCK PROTEINS, AND RHEUMATOID ARTHRITIS *Arthritis - Rheum* 35; 12: 1409, 1992