

11244
3
rej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**MODIFICACION DE LAS ALTERACIONES RADIOLOGICAS EN
LA ARTRITIS REUMATOIDE, CON EL INICIO TEMPRANO
DE INACTIVANTES DE LA ENFERMEDAD.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA
P R E S E N T A**

DR. JUAN RAYMUNDO HERRERA RAMOS

DR. ASESOR: ERASMO MARTINEZ CORDERO



ISSSTE

México, D.F.

1990



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.

INDICE

	PAGINAS
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
MATERIAL Y METODOS	7
RESULTADOS	10
DISCUSION	14
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFIA	20

**MODIFICACION DE LAS ALTERACIONES RADIOLOGICAS
EN LA ARTRITIS REUMATOIDE CON EL INICIO
TEMPRANO DE INACTIVANTES DE LA
ENFERMEDAD**

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo, abierto, en el que se revisaron 30 pacientes, con diagnóstico de artritis reumatoide, detectada en una fase temprana de la enfermedad. Todos los pacientes fueron del sexo femenino, con una edad promedio de 36.8 ± 11.3 años (rango 18-62) y con un tiempo de evolución del padecimiento de 4.5 años (rango 1.2-5.7 años) Ninguno había recibido tratamiento previo con inactivante. Se formaron cuatro grupos de pacientes: uno con 15 pacientes tratados con oro-cloroquina, 4 pacientes con D-penicilamina-oro, 4 pacientes con D-penicilamina-cloroquina y un cuarto grupo de 7 pacientes con esquema de methotrexate asociado con (oro, cloroquina o D-penicilamina) A cada paciente se le realizó historia clínica completa, determinando la clase funcional de la enfermedad. Se realizaron placas radiográficas de manos y pies en proyección AP y oblicuas al inicio del tratamiento, a los 6, 12 y 18 meses, para evaluar las modificaciones radiológicas con la terapéutica empleada, cuantificándose estas por medio de el procedimiento desarrollado por Keye y cols. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo por medio de las pruebas de la X^2 y el análisis de varianza. Se observó modificación en el tamaño de las erosiones en tres pacientes, uno del primer grupo y dos del grupo del methotrexate, sin embargo esta asociación no fué estadísticamente significativa.

INTRODUCCION

La artritis reumatoide, es una enfermedad del tejido conectivo, de gran importancia y trascendencia, debido a su alta frecuencia, así como por su naturaleza crónica y su carácter incapacitante.

Su distribución es universal, afecta a todos los grupos étnicos y raciales, con predominio en el sexo femenino.

Su prevalencia se ha calculado que es de un 1% en la población general, presentándose a cualquier edad y parece ser más frecuente conforme esta última avanza.

Su incidencia es mayor entre la cuarta y la sexta décadas (1,2,3,4).

La afectación articular en la artritis reumatoide, está caracterizada por una proliferación de las células sinoviales superficiales y la presencia de linfocitos perivasculares en las fases iniciales. Los cambios vasculares son importantes, observándose obliteración de la luz por células inflamatorias y por trombos organizados. En pacientes con artritis reumatoide ya establecida, los cambios microscópicos consisten en edema sinovial y protusión de las vellocidades hacia la cavidad articular, lo cual conducirá a la destrucción de las estructuras articulares (5, 6). La inflamación aguda, es seguida por una activación intensa de varios sistemas amplificadores (7,*0, dentro de los cuales se encuentran: la cascada del complemento -

(9,10), el grupo de las cininas (11) y el sistema de la coagulación (12) y fibrinólisis (13). La fagocitosis por leucocitos polimorfonucleares, participa igualmente mediante la liberación de enzimas lisosomales (14,15).

En la sinovia hay una producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B, con la formación de complejos antígeno-anticuerpo en la cavidad articular, afectando -- principalmente el cartílago hialino y el fibrocartílago. Estos mecanismos en conjunto con otros efectos, son probablemente los desencadenantes de la hipertrofia y la proliferación de las células sinoviales, con la formación subsecuente del "pannus" (16).

Por otra parte la artritis reumatoide, presenta manifestaciones extra-articulares muy prominentes, al grado que en algunos casos pueden dominar el cuadro clínico. Estos cambios se han detectado más frecuentemente en pacientes con títulos altos de factor reumatoide y tienen relación con la gravedad y no necesariamente con la duración de la afección articular. Dentro de estas alteraciones sistémicas: manifestaciones hematológicas, pleuropulmonares, cardiovasculares, hepáticas, oculares, neurológicas, así como los nódulos y la vasculitis reumatoide son las más frecuentes.

La artritis reumatoide, tiene característicamente un

compromiso simétrico de las articulaciones sinoviales. Las articulaciones de manos y de los pies, son los sitios que más frecuente y tempranamente presentan cambios radiológicos (17,18,19,20,21,22,23), ocasionalmente la enfermedad avanzada es asimétrica y no siempre uniforme y temprano en el curso de la enfermedad, la mano dominante puede afectarse más que la no dominante (21,24).

La asociación entre los cambios radiológicos en la artritis reumatoide y la duración de la enfermedad han sido reconocidos hace tiempo (25,26,27,28), sin embargo no está claro, cuando en el curso de la enfermedad, se inicien cambios radiológicos significantes.

La disminución del espacio articular, refleja la pérdida del cartílago, inicialmente dicha disminución es uniforme en una articulación dada y quizá refleja la mayor importancia de la degradación enzimática del líquido sinovial sobre el cartílago, que la erosión directa por el pannus granulomatoso (29). Sin embargo, las erosiones en muchos de los casos, se desarrollan independientemente de la pérdida del espacio articular (30). Debido a la frecuencia de las erosiones en las articulaciones de las manos y los pies (31), placas radiográficas simples de estas articulaciones, son usadas frecuentemente en la práctica, para el diagnóstico de la artritis reumatoide (32,33).

Adicionalmente el uso de placas seriadas, para evaluar la progresión de la enfermedad, se ha utilizado para - estimar en forma objetiva la eficacia farmacoterapéutica- (34,35,36).

Respecto al tratamiento de la artritis reumatoide, - no se dispone de un terapuetica específica, y se requiere de un equipo multidisciplinario (37,38,39,40), que incluye una gran cantidad de medicamentos; como los anti-inflamatorios no esteroideos [AINEs] (41,42), inactivantes o - modificadores de la enfermedad (antipalúdicos, sales de - oro, D-penicilamina e inmunosupresores), los cuales tienen un efecto anti-inflamatorio a largo plazo, que va de - semanas a meses, corticosteroides (43,44,45), tanto por - vía sistémica como local, y que se pueden emplear en forma temporal durante los epí'sodios de actividad de la enfermedad, mientras se logra el efecto terapéutico de los - medicamentos de otro tipo de tratamiento.

Incluye ademas ejercicios de rehabilitación (46,47,- 48), cirugía ortopédica (49,50), consejos psicológicos y sexuales (51,52,53,54). Asi como recursos experimentales- (55,56,57).

Actualmente hay un renovado interés, con el uso de - drogas modificadoras de la enfermedad, para tratar pacien - tes con artritis reumatoide, basado en las evidencias que

sugieren que el uso secuencial de estos medicamentos previene el daño articular progresivo y la incapacidad (58.-59,60,61,62). Debido a que la progresión radiológica es más rápida durante la fase temprana de la enfermedad (63), muchas de estas drogas han demostrado ser más efectivas - que el placebo, cuando se agregan a un esquema terapéutico con anti-inflamatorios no esteroideos (64), todo este intento terapéutico ha mostrado evidencias de mejoría clínica y de laboratorio, sin embargo recientemente se ha valorado su efectividad a través de otros medios, como la gammagrafía y los estudios radiológicos. Las placas radiográficas seriadas, que parecen ser la valoración más objetiva de las alteraciones articulares, han mostrado que el tratamiento de la artritis reumatoide con inactivantes de la enfermedad, retarda la pérdida del espacio articular, el desarrollo de erosiones, y en algunos casos mejora la mineralización (65,66) y que con el uso de dos inactivantes, el daño articular ha sido menos progresivo que en pacientes tratados con uno solo (67,68).

Por lo anteriormente descrito, el objetivo de este trabajo fue valorar si el uso de la combinación de dos inactivantes en la etapa temprana de la enfermedad, modifica el desarrollo de cambios radiológicos en pacientes con artritis reumatoide.

MATERIAL Y METODOS

El grupo de estudio estuvo integrado por treinta pacientes, con diagnóstico de artritis reumatoide, según la revisión de los criterios del Colegio Americano de Reumatología, propuestos en 1987. Todos del sexo femenino, cuyas edad promedio fué de 36.8 \pm 11.3 años (rango 18-62 años). Las pacientes fueron detectadas en una fase temprana de la artritis reumatoide, apreciando que el tiempo de evolución de la enfermedad, desde el inicio de los datos objetivos de artropatía, tuvo una media de 4.5 años (rango de 1.2-5.7 años). Ninguno de ellos había recibido tratamiento previo con inactivantes. Los pacientes se dividieron en cuatro grupos: A) quince pacientes con esquema de tratamiento oro-cloroquina, B) cuatro pacientes con D-penicilamina-oro, C) cuatro pacientes que recibieron cloroquina más D-penicilamina y el grupo D) constituido por siete pacientes con esquema de methotrexate combinado con alguno de los otros tres inactivantes (oro, cloroquina o D-penicilamina). Estas combinaciones fueron decididas dentro de la clínica de artritis reumatoide y el uso de los medicamentos fué seleccionado en forma abierta, de acuerdo al médico especialista responsable del paciente.

En cada paciente se realizó: Historia clínica completa, que incluyo un estudio inicial, en el que se determino la clase funcional y la presencia de manifestaciones -

extra-articulares, así como los estudios de laboratorio - que se consideraran pertinentes a su ingreso.

Durante el seguimiento se realizaron nuevamente estas valoraciones clínicas y de laboratorio. A todos los enfermos se les realizaron placas radiográficas en proyecciones antero-posterior y oblicuas de las manos y de los pies, tanto al inicio del tratamiento, como a los seis, doce y 18 meses, para evaluar las modificaciones radiológicas con la terapéutica empleada; siendo estos parámetros los más importantes para valorar la progresión de la enfermedad.

Las placas radiográficas fueron evaluadas por los médicos adscritos del Servicio de Reumatología del H.R. 20 de Noviembre del ISSSTE, y durante esta revisión de los estudios radiológicos, los médicos especialistas no tuvieron acceso a la información del estadio clínico y de la duración de la enfermedad.

Para cuantificar los cambios radiológicos durante el estudio, se utilizó el procedimiento desarrollado por Keye y colaboradores (69), el cuál califica a la disminución del espacio articular en: 0=normal, 2=leve, 3=moderado 4=severo y 5=anquilosis. Las erosiones las define como: 0=normal, 1=leve, 3=moderada y 4=severas. La alteración en la alineación normal de la articulación fueron clasifi-

casas como: 0=normal, 2=subluxación y 4=dislocación.

Los Análisis estadísticos, se llevaron a cabo por me
dio de las pruebas de la χ^2 y el análisis de varianza.

RESULTADOS

resultado clínico:

De los treinta pacientes estudiados, 24 tuvieron una mejoría clínica y serológica. Como se aprecia en el cuadro 1, los índices de actividad articular, así como las condiciones generales del paciente y las variables de laboratorio, mostraron diferentes porcentajes de mejoría, según nuestra clasificación.

resultado radiológico del estadio inicial:

En veintinueve de los 30 pacientes incluidos en el estudio, se observó disminución del espacio articular en las placas radiográficas analizadas: doce en el rango de 0.01-1, nueve en el rango de 1.01-2, siete en el rango de 2.01-3 y solo uno con un rango mayor de 3.

Las erosiones se observaron en 17 de los treinta pacientes, y de estos: cinco correspondían al rango de 0.01-1, tres al de 1.01-2, seis al rango de 2.01-3, y tres con un rango mayor de 3.

Alteraciones en la alineación normal de la articulación, se observaron solo en nueve pacientes y de estos: cuatro se encontraban en el rango de 0.01-1, tres en el rango de 1.01-2, un paciente en el rango de 2.01-3 y uno mas en el rango mayor de 3.

cuenta radiológica en relación a la duración de enfermedad:

Las calificaciones mas altas se encontraron en los -

pacientes con enfermedad de más larga evolución.

Los cambios radiológicos, en general tuvieron una puntuación promedio de 0.83 en los pacientes con enfermedad menor de dos años, comparado con un 1.42 para aquellos con una enfermedad mayor de dos años.

Al analizar cada una de las alteraciones se encontró que la disminución del espacio articular tuvo un rango de 1.02 en pacientes con menos de dos años de evolución de la enfermedad, contra 2.4 en aquellos con más de dos años de duración de la misma. El rango medio para los cambios erosivos fue de 0.81 para los pacientes con menos de dos años de evolución, contra 1.3 en aquellos con más de dos años de evolución de la enfermedad.

resultados radiológicos al seguimiento:

Al analizar a los diferentes grupos de estudio, solo un paciente del grupo A, y dos del grupo D (methotrexate-oro), mostraron evidencias de mejoría radiológica, la cual consistió en la disminución del tamaño de las erosiones en metacarpofalángicas en un caso y metatarsofalángicas - en el restante. No hubo diferencias estadísticamente significativas, al comparar la valoración inicial y final de los resultados con el resto del grupo de estudio.

Datos de toxicidad se apreciaron solo en cinco pacientes; tres del grupo A, un paciente en el grupo B y dos-

pacientes en el grupo C, esta toxicidad consistió principalmente en manifestaciones gastrointestinales en los dos primeros grupos y datos de proteinuria en el último, sin embargo estos efectos desaparecieron al suspender en forma temporal la terapéutica empleada.

CUADRO 1

MEJORIA CLINICA Y SEROLOGICA
EN 24 PACIENTES CON TERAPIA-
COMBINADA.

VARIABLE	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D
%				
CLINICA;				
RIGIDEZ MATINAL (<1 hora)	74	52	43	68
FZA. PRENSION (>80 mmHg)	27	21	18	33
INDICE ARTICULAR DE RITCHIE (<5)	65	57	58	70
CONDICION GRAL. (fatiga)	15	9	7	12
LABORATORIO:				
HEMOGLOBINA (<,5g/dl)	9	6	8	9
PLAQUETAS (normalización)	29	25	22	31
PROT. C REACT. (descenso del nivel)	76	47	52	69
F. REUMATOIDE (descenso del título)	19	15	12	31

A= ORO-CLOROQUINA
B= D-PENICILAMINA-ORO
C= D-PENICILAMINA-CLOROQUINA
D= METOTREXATE + A,B ó C.

DISCUSION

El intento de obtener una mejoría ostensible en la artritis reumatoide, y cambiar su curso, tradicionalmente calificado de crónico e incurable, ha derivado en múltiples intentos terapéuticos.

Desde la década de los sesenta, se han intentado usar la combinación de dos, tres o más inactivantes. Simultáneamente se ha tratado de encontrar un parametro de predicción sobre el curso clínico y la gravedad de la artritis reumatoide, con objeto de ayudar al clínico para decidir si se trata agresivamente la enfermedad en sus etapas iniciales, y si esto permite valorar la eficacia de drogas modificadoras de la enfermedad.

Estudios previos con la combinación de oro-antipalúdicos, han mostrado que el índice de actividad de la enfermedad fue menor en pacientes que tomaban esta terapia combinada (67,70). Otras combinaciones con inductores de remisión que incluían ciclofosfamida, o methotrexate a bajas dosis, han reportado remisión "completa" en muchos pacientes con artritis reumatoide refractaria (71,72,73,74,75,-76,77), con recorticación de las erosiones en aproximadamente 50% de los pacientes. Del total de nuestros pacientes, solo dos casos mostraron una mejoría, estos correspondían a nuestro grupo de estudio manejado con el esquema de methotrexate-oro, encontrando que la mejoría fue de un

28.5% de estos casos. No podemos excluir que esta mejoría pudiera haber ocurrido por la administración aislada de methotrexate o bien por las sales de oro. Sin embargo en estudios previos, la mejoría radiológica por esta combinación fué del 50%, en contraste con el 13.3% reportado con el uso aislado del methotrexate (78).

Las diferencias en cuanto a otros estudios pueden ser: 1) El tipo de paciente seleccionado, puesto que las características inmunogenéticas y raciales, afectan directamente el curso clínico y serológico de la artritis reumatoide, así como la respuesta al tratamiento, 2) Que nuestros grupos de estudio puedan ser pequeños en comparación con otros trabajos, 3) Que nuestra valoración a través de el índice radiológico sea estricta, ya que la mejoría solo se encontro en el 28.5% y 4) Que el seguimiento en nuestro grupo de dos años, sea insuficiente para valorar una mejoría radiológica, en ocasiones esperada a largo plazo.

Dos estudios complementarios, pero con pocos pacientes estudiados en los que se emplearon drogas antipalúdicas y oro, sugieren que esta combinación puede ser más efectiva y al mismo tiempo mas tóxica que el oro solo (67). Además este tratamiento fué ligeramente más efectivo que los antipalúdicos solos (70). Otros estudios comparativos randomizados, sugieren que la cloroquina más D-penicilami

na, produce mayor toxicidad, pero es un esquema más efectivo que la D-penicilamina o cloroquina solos (79). Otro estudio ha mostrado que la sulfasalazina más D-penicilamida es más efectiva y más tóxica que la sulfasalazina sola (80). En nuestro grupo de estudio no encontramos datos de toxicidad importante en esquemas de tratamiento similares y los datos reportados, fueron reversibles con la suspensión temporal del inactivante.

A pesar de las evidencias de mejoría clínica, actualmente sigue estando en discusión el uso de la terapia combinada y algunos autores sostienen una falta de efectividad clínica o particularmente en incremento de los efectos tóxicos (81), aunque no hay evidencia de que estos efectos tóxicos sean aditivos. La presencia de toxicidad importante, no ha sido notada en un número considerable de reportes, y en general los efectos adversos, han sido aquellos que pueden ser anticipados, por la experiencia previa con el uso de un solo inactivante.

En nuestro grupo de estudio encontramos una mejoría clínica notable con el uso de la terapia combinada, en comparación a la reportada con el uso de un solo inactivante, ya que en los pacientes en los que no hubo una franca mejoría radiológica, se encontraron datos que apoyan una falta de progresión radiológica durante la enfermedad.

Los índices radiológicos se correlacionan fuertemente con la duración de la enfermedad. La disminución del espacio articular y los cambios erosivos se observaron en muchos pacientes con enfermedad menor de dos años de duración, mientras que las alteraciones en la alineación normal de la articulación fué poco común en los pacientes con enfermedad de corta duración.

Los resultados del estudio indican que la disminución en el tamaño de las erosiones bajo tratamiento combinado, pueden ser vistas en una simple placa radiográfica de las manos o de pies, dentro del primer año de tratamiento de la artritis reumatoide.

Por lo tanto, tomando en cuenta que el daño radiológico puede ser más común en la fase temprana de la enfermedad, que el generalmente reconocido, parece estar justificado el uso de inactivantes combinados en la fase temprana de la artritis reumatoide.

En este estudio tuvimos la oportunidad de apreciar - datos contundentes de mejoría radiológica, pero además podemos decir que hubo falta de progresión de la misma en el resto del grupo de estudio, ya que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los cambios radiológicos al inicio y durante el seguimiento del estudio.

CONCLUSIONES

- 1.- EL USO COMBINADO DE INACTIVANTES, DEMOSTRO UNA MEJORIA RADIOLOGICA EN EL 25.5% DEL GRUPO CON METHOTREXATE-ORO.
- 2.- EL ESTUDIO DE LA EVOLUCION RADIOLOGICA MOSTRO UNA FALTA DE PROGRESION DE LA ENFERMEDAD, BAJO TRATAMIENTO -- CON DOS INACTIVANTES.
- 3.- LA ACTIVIDAD CLINICA DURANTE EL SEGUIMIENTO FUE MENOR- CON LA TERAPIA COMBINADA, QUE LA REPORTADA CON UN SOLO INACTIVANTE.
- 4.- NO SE ENCONTRO AUMENTO DE LA TOXICIDAD IMPORTANTE CON- EL USO DE LA TERAPIA COMBINADA.
- 5.- LA TOLERANCIA A LOS DOS INACTIVANTES FUE BUENA EN TER- MINOS GENERALES.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mc Carty DJ: Arthritis and allied conditions. Thent-
edition, 570-582. Lea and Febiger. Philadelphia, 1985
- 2.- Mc Marty DJ: Arthritis and allied conditions. Thent-
edition, 29-59. Lea and Febiger. Philadelphia, 1985
- 3.- Hocheberg MC: Adult and juvenile rheumatoid arthritis
current concepts. Epidemiol Rev, 1981;3:27-44
- 4.- Kelly WN: Textbook of rheumatoid arthritis. Third -
edition, 904-942. Saunder. Philadelphia, 1989
- 5.- Mhor W, and Wessinghage D: The relationship between-
polymorphonuclear granulocytes and destruction in -
rheumatoid arthritis. Z Reichtsmmed, 1978;37:81-83
- 6.- Harris ED, Di Bona, and Krane SM: A mechanism for car-
tilage destruction in rheumatoid arthritis. Trans Assoc
Am Phys, 1970;83:270-71
- 7.- Zvaifler NJ: Immunopathology of joint inflamation in
rheumatoid arthritis. Immunol, 1973;16:265-67
- 8.- Goetzl EJ, and Pickett WC: Novel structural determi-
nates of the human neutrophil chemotactic activity -
of leukotriene. B J Exp Med, 1981;153:482-83
- 9.- Ruddy S, and Austen KK: The complement system in rhe-
umatoid arthritis; an analysis of complement componen
activities in rheumatoid synovial fluids. Arthritis-
Rheum, 1982;25:161-63
- 10.- Saharwal UK, Vaughan JH, Fang S, Bennet PH, and Car-

- son DA: Activation of the classical pathway of complement by rheumatoid facts. Assessment by radioimmuno assay for C4. Arthritis Rheum, 1982;25:161-63
- 11.- Epstein W, Melmon KL, Tan EM, Stuff J: Kinin generation by human IgG rheumatoid factor complex. J Clin Invest, 1968;47:90-92
- 12.- Chochrane CG: The interaction of hageman factor and immune complexes. J Clin Invest, 1972;51:2736-39
- 13.- Van de Putte LE, Hegt VN, and Overbeek TE: Activator and inhibitors of fibrinolysis in rheumatoid and non rheumatoid synovial membranes. Arthritis Rheum, 1977; 20:671-73
- 14.- Coberand J, Amigues H, de Lerrand B, and Pradere J: Neutrophil functions in rheumatoid arthritis. Scan J Rheumatol, 1977;6:49-51
- 15.- Udein AM, Trang L, Venizelos N, and Palmblad J: Neutrophil functions and clinical performance after total fasting in patients with rheumatoid arthritis.- Ann Rheum Dis, 1983;42:45-47
- 16.- Ghrafiably FN, and Roy S: Ultrastructure of synovial membrane in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 1967; 26:426-428
- 17.- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, et al: The american association 1987 revised criteria for-

the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 1988;31:315-24

- 18.- Berens DL: Roetgen changes in early rheumatoid. Radiology, 1964;118:653-59
- 19.- Forrester DM: Thr radiology of joint disease. Second edition, 17-104. Saunders. Philadelphia, 1982
- 20.- Martel W: Radiologic manifestations of rheumatoid ar
thritis with particular reference to the hand, wrist
and foot. Med Clin North Am, 1968;52:655-65
- 21.- Johnson JS: rheumatoid arthritis, 1970-1972. Ann In-
tern Med, 1973;78:937-42
- 22.- Steinbach HL, and Jensen PS: Roetgenographic changes
in the arthritides (part I). Semin Arth Rheum, 1975;
5:167-202
- 23.- Steinbach HL, and Jensen PS: Roetgenographic changes
in the arthritides (part II). Semin Arth Rheum, 1976;
5:203-246
- 24.- Owsianik WD: Radiological arthricular involvement in
the dominant hand in rheumatoid arthritis. Ann Rheum
Dis, 1980;39:508-510
- 25.- Thould AK, Simon G: Assessment of radiological chan-
ges in the hands and feet in rheumatoid arthritis. -
Ann Rheum Dis, 1965;25:220-28
- 26.- de Carvalho A, Graudal A, Jorgensen B: Evaluation of

- the progression of rheumatoid arthritis, significance of age at onset and sex. Acta Radiol Diag, 1980; 21:545-560
- 27.- Scott DL: Progression of radiological changes in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 1984;43:8-17
- 28.- Scott DL, Coulton BL, Bacon PA, and Popert AJ: Methods of x-ray assessment in rheumatoid arthritis: a re-evaluation. Br J Rheumatol, 1985;25:34-39
- 29.- Harris ED: Recent insights into pathogenesis of the proliferative lesion in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 1976;19:68-72
- 30.- Brook A, Corbert M: Radiographic changes in early rheumatoid disease. Ann Rheum Dis, 1977;36:71-73
- 31.- Hartley RM: The value of conventional views and radiographic magnification in evaluating early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 1984;27:744-51
- 32.- Martel W, Hayes JT, Duff IF, et al: The pattern of bone erosion in the hand and wrist in rheumatoid arthritis. Radiology, 1965;84:204-14
- 33.- Sharp TJ: radiologic assessment as an outcome measure in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 1989;32:221-229
- 34.- Fries JF: assessment of radiological progression in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial.

Arthritis Rheum, 1986;29:1-9

- 35.- Katz WA: Criteria for initiating therapy with disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis (abstract). Arthritis Rheum, 1987;30(suppl 4):S62
- 36.- Regan-Smith MG, O'Connor GT, Kwok CK, Brown LA, Olms tead EM and Burnett JB: Lack of correlation between - the steinbrocker staging of hand and radiographs and- the funtional health status of individual with rheu- matoid arthritis. Arthritis Rheum, 1989;32:128-33
- 37.- Clair EW and Polisson RP: Therapeutic approaches to- the treatment of disease rheumatoid. In advances in- Rheumatology. 285-304, Snyderman. clin Med North Am, 1986
- 38.- Mc Carty DJ; Arthritis and allied conditions. Thent- edition, 681-690. Lea and Febiger. Philadelphia, 1985
- 39.- Gault SJ, and Spriker JM: Benefical effect of inmobi lization of joints in rheumatoid arthritis, asplint- using sequential anlysis. Arthritis Rheum, 1969;17:- 34-46
- 40.- Kelly WN: Texbook of rheumatoid arthritis. Third edi- tion, 982-991. Saunders. Philadelphia, 1989
- 41.- Boarman PL, and Heart FO: Clinical measuraments of an- ti-inflammatory effects of salicylates in rheumatoid- arthritis. Br J Med, 1967;2:264-67

- 42.- Simon LS, and Mills JA: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Eng J Med, 1980;302:1179-1237
- 43.- Weiss MM: Corticosteroids in Rheumatoid arthritis. Semin Arth Rheum, 1989;19:9-21
- 44.- Million R, and Kellgren JH: Long-term study of management of rheumatoid arthritis. Lancet, 1984;1:812-16
- 45.- Harris ED Jr, Nichols JE: Low-dose prednisone therapy in rheumatoid arthritis; a double blind study, J Rheumatol, 1983;10:713-21
- 46.- Fike ML: How occupational therapy can help your arthritis patients. J Musculoskeletal Med, 1984;1:51-58
- 47.- Navarro AH: Physical therapy in the management of rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol, 1983;1:125-30
- 48.- Smith RD, and Polley EF: Rest therapy in rheumatoid arthritis. Mayo Clin Proc, 1978;53:141-49
- 49.- Mowat AG: Surgical treatment of rheumatoid arthritis In Copenman Textbook of rheumatic diseases. 5th edition, 459-472. Saunders. New York, 1978
- 50.- Total Joint Arthroplasty Symposium: Parts 1 and 2. - Mayo Clin Proc, 1983;54:491-526 and 557-612
- 51.- Earle JR: Phycho-social adjustment of rheumatoid arthritis patients from two alternative treatment. J Rheumatol, 1979;6:80-84
- 52.- Kaplan S, and Kazim F: A controlled study of group -

- counseling in rheumatoid arthritis. J Rheumatol, 19-81;8:91-93
- 53.- Baum J, and Banwell BA: Sexuality in rheumatoid arthritis. Med Aspects Hum Sexual, 1984;18:132-52
- 54.- Brasel M: Sexuality. In Riggs G. Gall E (eds) Rheumatic diseases: Rehabilitation and management. Woburn, Massachussts: Butterworth, 1984
- 55.- Flaum MA, Cuneo RA, Appelman FA, et al: The hemostatic imbalance of plasma exchange transfusion. Blood, 1979; 54:694-96
- 56.- Orlin JB, and Berkman EM: Plasma exchange using albumin replacement removal and recovery of normal constituents. Blood, 1980;56:1055
- 57.- Wallace DJ, Goldfinger D, Gatti R, et al: Plasmapheresis and lymphoplasmapheresis in management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 1979;22:703-9
- 58.- Paulus HD: The use of combinations of disease modifying antirheumatic agents in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 1990;33:133-120
- 59.- Hoh RF, Dwest IL, Forr PM, Anastassiades TP, Kelly HG: Drugs related disease remission in rheumatoid arthritis (abstract). Arthritis Rheum, 1981;24(suppl 4):S72
- 60.- Husain Z, Runge LA: Treatment complications of rheumatoid arthritis treated with gold, hydroxychloroquine

- and levamisole. J Rheumatol, 1980;7:825-30
- 61.- Scott DL, Coulton BL, Symmons DP, Popert AJ: Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. Lancet, 1987;1:1108-1117
- 62.- Epstein WV, Henke CJ, Yelin HE, et al: Gold salt therapy does after the course of rheumatoid arthritis - in adults (abstract). Arthritis Rheum, 1989;32 (suppl 4):S62
- 63.- Larsen A, Thoen J: Hand radiographic of 200 patients with rheumatoid arthritis repeated after an interval of one year. Scan J Rheumatol, 1987;16:395-401
- 64.- Klippel JH, Schobers S, Wotsy D, et al: New therapies for rheumatoid diseases. Bull Rheum Dis, 1989;38: 1-8
- 65.- Luukkainen R: Chrysotherapy in rheumatoid arthritis: with particular emphasis on the effect of chrysotherapy on radiographical changes and on optimal time of initiation of therapy. Scan J Rheumatol, 1980;34(suppl):1-56
- 66.- Sharp JT, Lidsky MD, and Duffy J: Clinical response during gold therapy for rheumatoid arthritis: changes in synovitis, radiologically detectable erosive lesions, and serum abnormalities. Arthritis Rheum, 1982; 25:540-49

- 67.- Scott DL: Combination therapy with gold and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis; a prospective - randomized, placebo-controlled study. Br J Rheumatol, 1989;28:128-133
- 68.- Gibson T: Combined d-penicillamine and chloroquine - treatment of rheumatoid arthritis, a comparative study. Br J Rheumatol, 1987;26:279-84
- 69.- Kaye JJ, Name EP, Callahan LF, and Pincus T: Rheumatoid arthritis the explanatory power of specific radiographic findings for patients clinical status. - Radiology, 1987;165:753-58
- 70.- Sievers K, Hurri L: Combined therapy of rheumatoid - arthritis with gold and chloroquine. Acta Rheumatol-Scan, 1963;9:48-65
- 71.- Mc Carty DJ, Carrera GF: Intractable rheumatoid arthritis treatment with combined cyclophosphamide, azathioprine and hydroxychloroquine. JAMA, 1982;248:17-18-1723
- 72.- Csuka ME, Carrera GF, Mc Carty DJ: Treatment of intractable rheumatoid arthritis with combined cyclophosphamide, azathioprine and hydroxychloroquine, a follow-up study. JAMA, 1986;225:2315-2319
- 73.- Steinsson K, Weinstein A, Korn J, Abeles M: Low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. J Rheum, 1982;9:860-66

- 74.- Weinblatt ME, Coblin JS, Fox DA, et al: Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. N Eng Med, 1985;312:818-22
- 75.- Szanto E: Low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: effect and tolerance. Scan J Rheumatol, 1986;15:97-102
- 76.- Kremer JM, and Lee JK: A long-term prospective study of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 1988;79:577-84
- 77.- Weistein A, Marlowe S, Korn J, et al: Low-dose methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. Am J Rheum, 1985;79:331-37
- 78.- Reykdal S, Korn J, Fox DA: Methotrexate treatment of rheumatoid arthritis: effects on radiological progression. Scan J Rheumatol, 1989;18:221-26
- 79.- Gibson T, Emery P, Armstrong RD, et al: Combined d-penicillamine and chloroquine treatment of rheumatoid arthritis: a comparative study. Br J Rheumatol, 1987; 26:279-84
- 80.- Taggart AJ, Hill J, Asbury C, et al: Sulphasalazine alone or in combination with d-penicillamine in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol, 1987;26:32-36
- 81.- Bunch TW, O'Duffy JD, Tompkins RB, et al: Controlled trial of hydroxychloroquine and d-penicillamine in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 1984;27: 267-76