



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

ALTERACIONES CUTANEAS EN
ARTRITIS REUMATOIDE

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

P R E S E N T A

DRA. GRISELDA MONTES DE OCA SANCHEZ

JEFE DEL SERVICIO: DR. AMADO SAUL CANO

ASESORAS DE TESIS: DRA. GLADYS LEON D.

DRA. PATRICIA CLARK

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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

PRIMERA PARTE. MARCO TEORICO

INTODUCCION	1
HISTORIA	2
EPIDEMIOLOGIA	3
ETIOPATOGENESIS	4-6
PATOGENIA	7-12
MANIFESTACIONES CLINICAS Y DIAGNOSTICAS	13-20
TRATAMIENTO	21
MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES	22-25

SEGUNDA PARTE. ALTERACIONES CUTANEAS RELACIONADAS A LA ARTRITIS REUMATOI- DE

NODULOS REUMATOIDES	26-28
VASCULITIS	29-32
ULCERAS DE PIERNA	33
SINDROME DE FELTY	34
PIODERMA GANGRENOSO	35-36
SINDROME DE SWEET	37
DERMATOSIS NEUTROFILICA	
REUMATOIDE	38
DERMATOSIS PUSTULAR SUBCORNEA	39
PUSTULOSIS PALMOPLANTAR	40
DERMATITIS HERPETIFORME	41
EPIDERMOLISIS AMPOLLOSA ADQRIDA	42
PENFIGOIDE AMPOLLOSO	43-44
PENFIGO VULGAR	45
ALTERACIONES DE PIEL	46
ALTERACIONES DE UÑAS	47
MISCELANEAS	48

INDICE
(Continúa)

TERCERA PARTE. DISEÑO DE LA INVESTIGACION.

OBJETIVOS Y JUSTIFICACION	49
MATERIAL Y METODOS	50
RESULTADOS	51-55
DISCUSION	56-57
CONCLUSIONES	58
RESUMEN	59
TABLAS Y GRAFICAS	60-65

CUARTA PARTE. ICONOGRAFIA	66-79
----------------------------------	--------------

BIBLIOGRAFIA	80-89
---------------------	--------------

PRIMERA PARTE

MARCO TEORICO

INTRODUCCION

La artritis reumatoide (A.R) es una enfermedad inflamatoria crónica predominantemente articular con manifestaciones sistémicas frecuentes, usualmente progresiva, de etiología desconocida y con distribución mundial (1).

La A.R. fué descrita por Landré-Beauvais en el siglo pasado y a pesar de varias investigaciones encaminadas a esclarecer su etiología, ésta aún permanece oscura.

De las múltiples manifestaciones sistémicas de esta enfermedad, la piel no queda exenta de presentar repercusiones. Se han reportado varios tipos de alteraciones cutáneas en asociación con A.R. que incluyen:

- a) vasculitis y pioderma gangrenoso que pueden ser secundarias a la circulación de complejos inmunes.
- b) enfermedades ampollosas autoinmunes en relación a la disminución de células T supresoras y
- c) otras como los nódulos reumatoides que están en relación directa a la actividad de la enfermedad, úlceras de pierna por estasis venosa (2).

Es de interés para el dermatólogo tener conocimiento acerca de la A.R. y sus asociaciones con alteraciones cutáneas. Existen publicaciones aisladas al respecto en la literatura internacional y ninguna en la mexicana (2,3 y 4).

El objetivo de este estudio es conocer la frecuencia, clasificar y correlacionar las alteraciones cutáneas de la A.R. con la actividad de la enfermedad. Se utilizaron pacientes con A.R. que cumplieron con los criterios de clasificación de la Asociación Americana de Reumatología, fueron captados en la consulta externa de Reumatología y Dermatología del Hospital General de México en el período comprendido de Abril a Diciembre de 1989 (5).

HISTORIA

El crédito a la primera descripción de A.R. se atribuye a Landré-Beauvaus en 1772, considerándose como una variante de la gota ("*goute asthenique primitive* ") (6). Existen reportes previos a ésta descripción que ponen de manifiesto que se trata de una enfermedad antigua y es posible que Hipócrates haya reconocido la afección articular desde su época, aunque no hubiese una descripción nítida de la enfermedad (7). Otros antecedentes históricos de la A.R. es la descripción de una momia egipcia de la quinta dinastía (2750-2625 a.c), con alteraciones articulares de manos similares a la A.R. (7 y 8) y su reconocimiento en esqueletos indios americanos (7) e inclusive la reciente descripción en esqueletos de indios en el Museo de Antropología de la Ciudad de México, con evidencia de enfermedad articular (1).

No fué hasta 1858 cuando Alfred Baring Garrord acuñó el término de A.R. (9). También diferenció la A.R. de la fiebre reumática y puntualizó que ambas enfermedades podrían tener nódulos subcutáneos similares (9 y 10). Hallazgo reconocido ya por Meynet en 1875 (10).

En 1922 el Ministerio de Salud Inglés adoptó oficialmente la designación de A.R. y la Asociación Norteamericana de Reumatología en 1941 (9).

EPIDEMIOLOGIA

La A.R. es una enfermedad con distribución mundial que involucra a todas las razas y grupos étnicos (9). En los Estados Unidos de Norteamérica se estima que afecta a la población en un 0.3% a 1.5% (1,9 y 12). Hasta 1988 se sabía que había 4 a 6 millones de casos de A.R. con incidencia del 1% y de 100,000 a 200,000 casos nuevos en ese mismo año.

En México en particular en el Hospital General de México ocupa el segundo lugar de la consulta reumatológica, ocupando el 23.5% con una prevalencia del 1.6% (11). Afecta más a mujeres que a hombres en una relación de 3:1. En las mujeres aparece mejoría de la enfermedad en el último trimestre del embarazo, actividad de la enfermedad después del parto y el uso de anticonceptivos, lo que nos sugiere algún factor hormonal en su etiopatogenia. Es probable que los varones tengan un factor protector no bien determinado, cuando la enfermedad se presenta en hombres es en términos de mayor severidad (1 y 12).

La enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, aún en niños, pero su mayor frecuencia es en mujeres entre la 4a. y 5a. década de la vida (1).

El clima *per se* , no parece constituir un factor que precipite o agrave la enfermedad. En las aldeas de esquimales de Alaska se reporta una prevalencia del 0.8%. semejante a la reportada en los Estados Unidos de Norteamérica.

ETIOPATOGENESIS

A pesar de varios años de numerosas investigaciones la etiología de la A.R. es todavía un enigma. Se han estudiado factores endócrinos, metabólicos, nutricionales, geográficos, laborales y psicosociales que pueden influir en el curso de la enfermedad, pero no son causantes directos (9).

Existen varias hipótesis para explicar la etiopatogénesis de esta entidad, en las siguientes líneas se describen las más viables.

Teoría infecciosa. Múltiples investigaciones han sido dirigidas para tratar de identificar agentes infecciosos que puedan iniciar la secuencia de una serie de eventos inmunopatológicos. Bennett revisó cuatro mecanismos por los cuales un agente infeccioso podría iniciar la sinovitis y lo explica de la siguiente manera:

1-Multiplicación del agente en la cavidad articular

2-Que el agente infeccioso o sus antígenos se localicen en un sitio distante, pero la respuesta inmune asociada cause artritis.

3-Que el agente infeccioso o sus antígenos localizados en el espacio articular induzcan una respuesta inmune.

4-Que el antígeno infeccioso produzca toxinas "artritrógenicas" pudiendo iniciar el desarrollo de la artritis (2 y 13).

Aunque en humanos, no se ha podido aislar ningún agente patógeno, esto no excluye su participación en la A.R. En estudios experimentales en ratas se demuestra nítidamente que en la artritis producidas por infecciones causadas por *Erysipelotrix* y *Micoplasma* es factible aislar el microorganismo al inicio y ya bien establecida la sinovitis inflamatoria crónica ya no es posible aislar el agente causal. Hadler propone que la persistencia de productos no biodegradables de la pared celular bacteriana en el tejido articular perpetúan la inflamación de la articulación (14).

Recientemente la similaridad de la histopatología entre la artritis reumatoide y la afección articular en la enfermedad de Lyme, causada por *Borrelia-Burgdorferi*, abre la posibilidad que este organismo pudiera ser el causante, aunque esta teoría tendrá que comprobarse (12).

Los *difteroides* y el *proptonibacterium* se han aislado de líquidos sinoviales, pero organismos similares o antígenos fueron encontrados en tejidos de pacientes sin A.R. en gran número, quedando en duda su participación o no en la etiología de la enfermedad (1).

Los virus también han sido implicados en la posible etiopatogénesis de la A.R. En 1975 Alspaugh y Tan describieron un anticuerpo llamado precipitina de la A.R. en el suero de pacientes enfermos que reaccionaban con un antígeno extraído de una línea celular linfoblástica. Se ha demostrado que había una frecuencia elevada de células B infectadas por virus *Epstein-Barr* en sangre periférica, también se demostró que en pacientes con A.R. temprana, los títulos de anticuerpos dirigidos con el antígeno nuclear o la cápside viral no fueron elevados, sugiriendo que la infección por virus *Epstein Barr* sería una secuela y no causa de la A.R. Se han realizado técnicas sofisticadas para observar el genoma del virus *Epstein-Barr* en tejido sinovial reumatoide pero todos han fracasado. Todo esto implica que el virus juega un papel en la patogénesis pero no en la etiología (12).

También han sido sugeridos a los parvovirus B 19, ya que se han desarrollado anticuerpos policlonales que reaccionan contra el virus y las células sinoviales. Los niveles de anticuerpos se encuentran elevados al inicio de los síntomas, pero van declinando conforme progresa la enfermedad. No todos los pacientes con A.R. se les puede detectar esta infección. En el estudio de Cohen de 69 pacientes con A.R., en cuatro se pudo detectar la infección por este virus (15).

La infección por virus de la Hepatitis B es complicada por artritis en un 10% a 30% de los casos. Esta forma de artritis es similar a la A.R. afectando las articulaciones de manos y las grandes articulaciones. El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B ha sido demostrado por inmunofluorescencia en el sinovium y ciertas partículas por microscopía electrónica, pero el virus no se ha podido cultivar (1 y 16).

El virus de la rubéola y el lentivirus (subfamilia del retrovirus) podrían ser agentes desencadenantes en sujetos genéticamente susceptibles (12).

Teoría genética. Los antecedentes de A.R en varios miembros de la familia, el grado de concordancia en gemelos monocigotos, mayor que en los dicigotos y la asociación del HLA DR 4, hablan a favor de que el factor herencia podría participar en la etiología.

El HLA-DR 4 está asociado con A.R. y con la forma más severa de la enfermedad. En estudios controlados el HLA- DR 4 ocurre en un 70% de pacientes con A.R. comparado con un 28% del grupo control, teniendo un riesgo relativo de presentar A.R. (12 y 17). Además el HLA-DR4 se presenta en el 92% de pacientes que presentan manifestaciones extraarticulares severas. La presencia de factor reumatoide no esta asociada con el HLA-DR 4, pero cuando coinciden potencializan el desarrollo de la A.R. severa (18)

En realidad la A.R. seronegativa no demuestra exceso de DR4 o algún otro complejo mayor de histocompatibilidad. Esta asociación se encuentra en Japoneses, Latinoamericanos y Europeos, pero su frecuencia varía grandemente, en negros se reporta en un 36 a 46%. Estudios en Judíos y Asiáticos no se encontró asociación de la enfermedad con DR4, pero sí se encontró el HLA-DR1 (1).

Se ha observado que varios miembros de una misma familia con HLA-DR4 no desarrollan la enfermedad. De este modo no se puede proponer que tenga un patrón dominante con penetrancia incompleta.

PATOGENIA

El común denominador en la patogenia de la A.R. es la sinovitis, ésta se desencadena ante el estímulo de un agente no identificado tomando como órgano blanco a la articulación a través de la circulación, llevándose a cabo una serie de eventos secuenciales, donde primero hay una inflamación aguda que después es perpetuada por mecanismos inmunológicos, estableciéndose una reacción inflamatoria crónica y finalmente un proceso proliferativo destructivo. La sinovitis reumatoide se caracteriza por una fase exudativa que involucra la microcirculación y las células que envuelven al sinovium, permitiendo el influjo de proteínas plasmáticas y elementos celulares dentro de la articulación y la fase inflamatoria crónica que ocurre en el subsinovium y se caracteriza por infiltración de células mononucleares (1).

Al inicio de la sinovitis hay datos que sugieren daño en la microcirculación y una proliferación celular leve en el sinovium. Si se toma biopsia sinovial en las primeras semanas después de haber iniciado la A.R. hay una proliferación leve de las células que envuelven al sinovium, polimorfonucleares en menor cantidad, células plasmáticas y linfocitos perivasculares dando lugar a obliteración de los vasos sanguíneos pequeños por células inflamatorias y trombos (1,9 y 19). Como respuesta al proceso inflamatorio hay edema y protusión del sinovium dentro de la cavidad articular como unas proyecciones vellosas, las células sinoviales que rodean a la sinovial sufren hiperplasia formando hojas de 6 a 10 capas, este es un dato histológico característico pero no patognomónico (1).

Las alteraciones vasculares que se observan es una distensión venosa que resulta del edema de las células endoteliales, obstrucción capilar, las paredes de las vénulas y arteriolas están infiltradas por neutrófilos, áreas de trombosis y hemorragia. Alrededor de los vasos sanguíneos predominan los linfocitos y las células de apariencia dentrítica y en otros predominan las células plasmáticas (20).

Hay muchas razones para creer que tanto la inmunidad celular como la humeral juegan un papel en la inflamación articular. Al teñir *in situ* las células de los tejidos sinoviales con anticuerpos monoclonales fluorescintados muestran que la mayoría son linfocitos T y de éstos la gran mayoría tiene el antígeno como medida de activación de la superficie. Existe controversia sobre la proporción de células T cooperadoras o supresoras citotóxicas, la confusión reside en la zona que se examine porque si se toman muestras de áreas perivasculares hay predominio de OKT4 mientras a distancia lo que se puede observar son OKT8 (23). Las grandes cantidades de inmunoglobulinas en el sinovium sugiere fuertemente la presencia de células plasmáticas y linfocitos B. Además la inmunofluorescencia de células plasmáticas localizadas en el sinovium muestra predominio de la inmunoglobulina G.

Quando hay una producción exagerada de inmunoglobulina sinovial es en respuesta a una hiperactividad de las células B influida por un activador policlonal llamado lipopolisacárido péptido glicano presente en la pared de varias bacterias o por virus *Epstein-Barr*. Las células que revisten la membrana sinovial tienen una gran cantidad de inmunoglobulina dándoles la característica de células presentadoras de antígeno y por otra parte estimulan las reacciones de los leucocitos (24). En ciertas áreas del subsinovium las células T cooperadoras están en íntimo contacto con células de apariencia dendrítica que tienen grandes cantidades de antígeno DR. (25). Estas condiciones son ideales para la generación de factores que mantienen la producción de inmunoglobulinas. Cuando faltan las células supresoras ya sea por una disminución en el número absoluto de éstas o que se encuentren en otros compartimentos a distancia diferentes a las de las células cooperadoras puede contribuir a una desmesurada producción de anticuerpos.

La citología de un exudado reumatoideo típico difiere de la membrana sinovial por la presencia de neutrófilos en un 75 a 85%. Tempranamente se observan polimorfonucleares multilobulados con núcleos desintegrados y grandes vacuolas citoplásmicas. Estas vacuolas cuando se tiñen apropiadamente pueden mostrar gran cantidad de inmunoglobulinas, componentes del complemento y antiglobulinas. Los líquidos sinoviales reumatoideos tienen menos complemento hemolítico que el suero, lo que demuestra activación tanto de la vía clásica como de la alterna. Los componentes del complemento y fragmentos activados biológicamente como resultado de la activación del complemento, anafilotoxinas y factores quiomiotácticos se han identificado en efusiones de pacientes con A.R. (26) y su presencia se correlaciona con el número de complejos inmunes en el líquido especialmente en aquellos que tienen el tipo de inmunoglobulina G (1).

Los complejos que tienen a la inmunoglobulina M son importantes en la patogénesis de la inflamación local porque se asocia por sí mismo para formar complejos de tamaño intermedio que activan el complemento (27). Otros anticuerpos relevantes están dirigidos contra bioproductos de la respuesta inflamatoria, incluyen anticuerpos antinúcleo, anti-Fab2, anti C3 y antifibrinógeno y posiblemente complejos colágena-anticolágena (1 y 27).

Los macrófagos procesan material patogénico y se lo presentan a los linfocitos, aumentando la producción de anticuerpos locales. Los antígenos interactúan con los anticuerpos en el líquido sinovial y en el cartilago dando lugar a una respuesta inmune muy compleja extravascular. Estos complejos activan la cascada del complemento y generan un número de materiales biológicamente activos a partir de las proteínas del complemento. Las fracciones C3 y C5 aumentan la permeabilidad vascular permitiendo el influjo de proteínas séricas y elementos formes de la sangre, en el sitio donde los complejos residen (fase exudativa). Los polimorfonucleares en yuxtaposición a la superficie del cartilago o los que están libres en el líquido de la articulación retienen los complejos con los receptores de inmunoglobulina G y C3b que están en la superficie de la célula.

Subsecuentemente se estimula la fagocitosis, se liberan las proteinasas lisosomales que tienen el potencial de digerir colágena, matriz del cartilago, tejidos elásticos y activación de otros mediadores biológicamente activos. También se liberan radicales de oxígeno que directamente producen daño celular y la oxidación de ácido araquidónico que da lugar a la generación de productos inflamatorios de las vías de ciclooxigenasa y lipooxigenasa.

La fase proliferativa o destructiva se establece simultáneamente o por separado. Las células que revisten al sinovium se reproducen por mediadores generados en la respuesta inflamatoria, los procesos derivados de los macrófagos, tales como la interleucina 1, factor activador de fibroblastos, prostaglandinas y factores de crecimiento derivados de las plaquetas participan en este proceso. La sinovial reumatoidea contiene numerosos linfocitos T que tienen receptores que actúan como marcadores de activación (21 y 22).

Sorprendentemente los productos usuales de la activación de las células T que son linfoquinas tales como gama interferon e interleucina 2 son difíciles de demostrar en los tejidos o en el líquido sinovial (28 y 29). Esta dificultad podría reflejar la presencia de interleucina 1 específica o interleucina 2 inhibidores o podría representar una acumulación de alguna subclases de células T cooperadoras.

La A.R se caracteriza por la destrucción del cartilago articular, ligamentos, tendones y hueso por acción enzimática o por tejido de granulación. El cartilago y otros tejidos conectivos están compuestos por proteoglicanos y colágena, una evidencia temprana de daño en el cartilago es la pérdida de la tinción metocromática debido a que se desprenden los proteoglicanos. El cartilago que ha perdido la sustancia fundamental tiene una capacidad disminuída de resistir la deformación y esto lleva a un daño permanente debido a un problema mecánico. La pérdida de proteoglicanos es reversible siendo posible la recuperación completa, pero una vez que la colágena se daña, el cartilago se desmembra y es irreversible (1 y 32).

Las enzimas que dañan potencialmente el cartilago son liberadas por los fagocitos que son los sinoviocitos fagocíticos y polimorfonucleares que se han encontrado en el liquido sinovial. Estas enzimas incluyen proteasas ácidas y neutras que pueden dividir a los proteoglicanos de su matriz proteica (1 y 33). La colágena en su configuración activa que es la triple hélice es resistente a la degradación por estas enzimas no específicas, sin embargo las colagenasas derivadas de los polimorfonucleares, macrófagos y células sinoviales reumatoides pueden desnaturalizar a las cadenas polipeptídicas de la colágena en dos fragmentos y son rápidamente degradadas por la acción de otras enzimas proteolíticas (1 y 32).

La destrucción articular en la A.R. se inicia en la periferia del cartilago y en zonas desnudas del hueso expuestas a liquido articular que no estan cubiertas por cartilago. La destrucción subsecuente del cartilago se realiza por la liberación de enzimas colagenolíticas (32). Estos eventos tan agresivos estan en asociación con el proceso exudativo inflamatorio y van seguidos por una maduración de la respuesta granulomatosa con un ingreso de fibroblastos proliferativos, vasos sanguíneos pequeños y células inflamatorias(1).

Respuesta inflamatoria granulomatosa crónica o Panus en la A.R.. Se han descrito diferentes tipos de pannus. El primer tipo de digestión enzimática parece que destruye al cartilago, el segundo tipo opera de la misma manera, el infiltrado celular y fibroso podría ser el resultado de daño a nivel del cartilago y un tercer tipo acelular, avascular y densamente fibroso parece actuar como un manto que interfiere en la destrucción del cartilago. No está claro si representan un fenómeno secuencial o si bien se desarrollan en forma independiente (34).

Para entender el desarrollo de la sinovitis crónica se han realizado estudios *in vitro* de los efectos de los linfocitos, macrófagos y sus productos en las células blanco de la membrana sinovial, cartilago y hueso. Los cultivos de membrana sinovial producen grandes cantidades de prostaglandinas y colágena. La ausencia de lisozomas indican que no hay monocitos (35).

Otro mecanismo podría ser la destrucción del cartilago a través de los condrocitos por sí mismos. La pérdida de proteoglicanos puede observarse en la ausencia del crecimiento del pannus a pesar de que existen grandes cantidades de polimorfonucleares en el líquido sinovial (1). Al inicio de la enfermedad si se realiza estudio histopatológico en el cartilago se encuentran lagunas muy grandes alrededor de los condrocitos y proliferación de éstos lo que sugiere que la degradación del tejido parece resultar de factores que se liberan de los condrocitos. La membrana sinovial elabora un factor llamado catabolina que es interleucina 1 y estimula al condrocito para secretar enzimas que degradan la matriz densa. Esto demuestra que al agregar interleucina 1 o membrana sinovial a medios de cultivo de condrocitos se observa que hay una liberación de activador de plasminógeno, prostaglandina E y colágenasa (36).

Las células involucradas directamente en la patogenia de la A.R. son los macrófagos, linfocitos T y B, causando la producción local de anticuerpos, con la formación posterior de complejos inmunes dentro de la articulación activando al complemento y son fagocitados por los polimorfonucleares y los macrófagos que estan presentes en las células que revisten al sinovium, produciendo una variedad de mediadores que dan lugar a los síntomas y signos de la inflamación. Los leucocitos por otra parte se adhieren al cartilago degradando a los proteoglicanos y quizás a la colágena tratando así de eliminar a los complejos inmunes secuestrados, simultáneamente los macrófagos y células T actúan entre ellos a través de sustancias solubles con las células estrelladas que revisten a la membrana sinovial y estimulan la producción de moléculas capaces de causar erosiones del hueso y cartilago deformando las articulaciones y por consiguiente provocan la falta de movilidad.

Como en todos los sistemas biológicos, la producción de anticuerpos y linfoquinas están reguladas por células supresoras que trabajan en cascada y péptidos que derivan de la degradación de inmunoglobulina G, los esteroides y las prostaglandinas modifican la respuesta mediante la liberación de enzimas degradadoras e inhibitoras que neutralizan las metaloproteinasas presentes en el plasma y tejidos articulares.

* * * * *

MANIFESTACIONES CLINICAS Y DIAGNOSTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

El cuadro clínico de la A.R. es multisistémico con manifestaciones articulares y extraarticulares. Al inicio de la enfermedad pueden presentarse síntomas generales como fatiga, mialgias, fiebre, pérdida de peso y ataque al estado general. Estas pueden estar presentes durante semanas e incluso meses, durante esta etapa puede haber episodios de artritis intermitente antes de que se desarrolle el cuadro articular franco.

En un 80% de los casos la instalación de la A.R. es de forma insidiosa, va precedida de un cuadro prodrómico y los síntomas articulares aparecen, por lo general, en forma gradual. Solamente en 20% de los pacientes, la enfermedad se inicia con una poliartritis brusca (9).

La A.R. puede afectar cualquier articulación diartrodial, se ven afectadas con mayor frecuencia las articulaciones pequeñas de manos, muñecas, rodillas y pies. Por lo general se presenta de forma bilateral, simétrica y poliarticular. Solamente en un pequeño porcentaje, la enfermedad persiste en forma unilateral o monoarticular durante meses o años. Conforme la artritis se va estableciendo puede extenderse a las articulaciones de codos, hombros, esternoclaviculares, caderas, tobillo y subastragalinas.

Las articulaciones temporomandibulares y cricoaritenoides se afectan con menor frecuencia. La afección de la columna vertebral se limita a las articulaciones cervicales superiores (1 y 9).

La sinovitis por lo común es muy marcada en las superficies de las articulaciones extensoras donde la cápsula articular es más elástica. Clínicamente se traduce por dolor, rigidez, limitación de los movimientos e inflamación. La magnitud del dolor no está en relación con el grado de inflamación y habitualmente aumenta con los movimientos de la articulación afectada.

La inflamación de las articulaciones interfalángicas proximales produce un aspecto fusiforme. Estas articulaciones pueden desarrollar con el tiempo deformaciones en flexión principalmente cuando la tenosinovitis de los flexores, produce una contractura tendinosa, también pueden sufrir hiperextensión debido a una contractura de los tendones musculares intrínsecos (interóscos y lumbricales) de tal modo que se convierten en extensores de la articulación en lugar de flexores, con riesgo de ruptura del tendón extensor de los dedos provocando la deformidad denominada "*Boutonniere*".

Las articulaciones metacarpofalángicas distales muestran un abultamiento dorsal y el tendón extensor puede estar erosionado produciéndose una flexión permanente.

Las articulaciones metacarpofalángicas se inflaman dorsalmente. Los ligamentos colaterales se estiran y la placa fibrocartilaginosa volar a la cual están fijados y sobre la cual se apoya la base de la falange proximal cae con la palma hacia abajo. Los músculos flexores son fuertes y traccionan en ese momento la base de la falange proximal, conduciendo a la subluxación volar. Cuando se afecta el pulgar causa hiperextensión de la articulación interfalángica y flexión de la metacarpofalángica dando como resultado pérdida de la acción de pinza. La pérdida súbita de la capacidad para extender los dedos, especialmente los cuatro últimos, es por ruptura de los tendones extensores o de su desplazamiento a los espacios intermetacarpianos. A nivel de codo se afectan a menudo las articulaciones radiohumerales y cubitohumerales, rápidamente desarrollan una contractura en flexión.

Es frecuente la afección del hombro siendo susceptibles las articulaciones genohumeral, acromioclavicular y escapulotorácica, siendo causa de hombro doloroso, puede haber ruptura de la cápsula articular con subluxación humeral.

A nivel de la extremidad inferior se afectan las articulaciones metatarsofalángicas y son las primeras en demostrar erosiones óseas en las radiografías. Se produce una caída del arco transversal, una contractura de la fascia plantar produciendo un pie cavo y deformidad en valgo de la primera articulación metacarpofalángica.

Las articulaciones de la rodilla y tibioperóneas proximales son frecuentemente afectadas.

Las articulaciones de la rodilla y tibioperóneas proximales son frecuentemente afectadas, al inflamarse producen contractura en flexión y deformidad en valgo. A menudo se puede llegar a producir una laxitud de los ligamentos cruzados y del colateral interno. El agrandamiento patológico de la bolsa semimembranosa constituye el quiste de Baker, palpable en el hueco poplíteo que al crecer rápidamente o romperse dan lugar a síntomas y signos semejantes a una tromboflebitis aguda.

La afección de la articulación coxal es poco frecuente y más tardía, clínicamente es difícil encontrar datos positivos a la exploración.

Es frecuente que se afecte la columna cervical, clínicamente se manifiesta por limitación dolorosa del cuello, en la radiografía se observa una disminución entre los discos intervertebrales, erosiones o anquilosis de las articulaciones xipoapófisiarias, con subluxación de la articulación atlantoaxial ocasionando una compresión de la médula cervical.

De acuerdo al grado de afección articular desde el punto de vista función y hallazgos radiológicos, existen unas clasificaciones en base a estas alteraciones, como se expresen en los siguientes incisos.

**CLASIFICACION DE ACUERDO A CRITERIOS DE FUNCIONALIDAD
(52).**

- 1-Capacidad funcional completa para llevar a cabo sin dificultad las actividades diarias de la vida.
- 2-Capacidad funcional adecuada para realizar las actividades normales a pesar de limitación de una o más articulaciones.
- 3-Limitada. Solamente realiza actividades menores o casi ninguna de las actividades diarias.
- 4- Incapacidad parcial o completa.

**CLASIFICACION DE ACUERDO A CRITERIOS RADIOLOGICOS
(52).**

Estadio I temprano.

- 1- Cambios no destructivos en las radiografías.
- 2- Evidencia radiográfica de osteoporosis.

Estadio II moderado.

- 1-Evidencia radiográfica de osteoporosis con o sin destrucción ósea subcondral, podría estar presente la destrucción leve del cartilago.
- 2-No hay deformidad articular, aunque este limitado el movimiento articular.
- 3- Atrofia muscular adyacente.
- 4-Alteraciones extraarticulares de tejidos blandos, tales como nódulos y tenosinovitis.

Estadio III severo.

- 1-Evidencia radiológica del cartilago y destrucción ósea, aunados a la osteoporosis.
- 2-Deformidad articular, tales como la subluxación, desviación ulnar o hiperextensión, sin fibrosis o anquilosis ósea.
- 3-Atrofia muscular extensa.
- 4-Alteraciones extraarticulares de tejidos blandos, tales como nódulos y tenosinovitis.

Estadio IV terminal.

- 1- Fibrosis o anquilosis ósea.
- 2- Criterios de estadio III.

En las pruebas de laboratorio podemos encontrar pruebas inespecíficas auxiliares en el diagnóstico pero no son determinantes. Puede haber cierto grado de anemia del tipo normocítica normocrómica refractaria al tratamiento sustitutivo.

La cuenta leucocitaria habitualmente es normal, pero puede haber leucocitosis en A.R. aguda y grave, y leucopenia en el estado crónico de la enfermedad, en la diferencial puede encontrarse neutrofilia o eosinofilia sobre todo en manifestaciones extraarticulares (38).

La velocidad de sedimentación globular se encuentra elevada y de hecho es un parámetro útil para valorar la actividad de la enfermedad (51), excepto en el 5 al 7.3 % de pacientes aún con actividad de la enfermedad suele ser normal (1). La proteína C reactiva tiene un curso paralelo a la velocidad de sedimentación globular (38).

Las globulinas séricas están frecuentemente alteradas con inversión de la relación albúmina-globulina. Pueden encontrarse pruebas serológicas falsas positivas para sífilis en el 11.6 % (38).

En la A.R. el complemento sérico es habitualmente normal o algo elevado, pero se encuentra disminuido significativamente en pacientes con vasculitis. Los anticuerpos antinucleares se encuentran positivos en el 30% de los casos, con patrón homogéneo y los anti-DNA son negativos.

El factor reumatoide (Ig M) es positivo en aproximadamente el 70% de los pacientes, pero no es específico de esta enfermedad. En base a la presencia de factor reumatoide la A.R. se clasifica como sigue:

Clasificación de la A. R. (1)

A.- SEROPOSITIVA*

1-Erosiva

a-Bilateral y simétrica

b-Unilateral (rara)

2-No erosiva

a-Bilateral y simétrica

b-Unilateral

B.- SERONEGATIVA

1-Erosiva

2-No erosiva

C.- NODULOSIS REUMATOIDE

D.- REUMATISMO PALINDROMICO

*Para factor reumatoide Ig M.

CRITERIOS DE CLASIFICACION

Los criterios de clasificación de la A. R. descritos por la Asociación Americana de Reumatología (A.R.A.) fueron inicialmente establecidos en 1958 (51). En 1987, fueron revisados resumiendolos a siete (52). No fueron descritos para fines meramente diagnósticos, pero son utilizados en la práctica diaria como una guía en el diagnóstico en la enfermedad. Estos se discuten en la siguiente tabla.

Criterio	Definición
1 - Rigidez matutina de	Rigidez matutina en y alrededor las articulaciones, con una duración mínima de una hora antes de su mejoramiento máximo.
2 - Artritis en tres o más áreas articulares	Por lo menos tres áreas simultáneamente deberán tener inflamación de tejidos blandos o efusión (no sobrecrecimiento óseo solamente), observadas por el médico. Las 14 áreas incluyen: IFPs,* MCFs,** muñecas, codos, rodillas, tobillos, y PTFs*** de lado derecho e izquierdo.
3 - Artritis en las articulaciones de la mano	Por lo menos una área inflamada (como definido arriba), en la muñeca, MCFs o IFPs.
4 - Artritis simétrica	Afección simultánea de las mismas áreas articulares (como definido en 2) en ambas partes del cuerpo. (afección bilateral de IFPs, MCFs, o MTFs es aceptable sin la absoluta simetría).

Criterio	Definición
5 - Nódulos reumatoides	Nódulos reumatoides subcutáneos, sobre prominencias óseas o superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares observadas por el médico.
6 - Factor reumatoide sérico	Positividad de cantidades anormales de factor reumatoide por cualquier método para el cual el resultado haya sido positivo en <5% de sujetos normales.
7 - Cambios radiológicos	Cambios radiográficos típicos de AR en placa posteroanterior de mano y muñeca, que debe incluir erosiones o osteoporosis localizada en o adyacente a las articulaciones afectadas. (Los cambios de Osteoartritis no califican).

(*)IFPs= Interfalángicas proximales

(**)MCFs= Metacarpofalángicas

(***)MTFs= Metatarsofalángicas

Para clasificar a un paciente con el diagnóstico de artritis reumatoide se deben satisfacer por lo menos cuatro de estos siete criterios. Del criterio uno al cuatro debén estar presente por un mínimo de seis semanas. Los pacientes con dos criterios no quedan excluidos. La designación de clásica, definida o probable no debe realizarse.

TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

El tratamiento de la A.R. deberá ser multidisciplinario, individualizado a cada paciente, valorando el grado de afección articular, la presencia de manifestaciones sistémicas, las repercusiones psisociales del mismo, así como la respuesta y tolerancia a la terapéutica empleada.

Los objetivos del tratamiento son mejorar los síntomas y signos de la inflamación ya sean locales o sistémicos, prevenir la deformidad, preservar la función y remitir los fenómenos que amenazan la función de algunos órganos.

El tratamiento se basa en un esquema de pirámide (1)

Terapia radical

Esteroides

Inmunosupresores

Oro, antimaláricos, metrotexate y sulfazalazina

antiinflamatorios no esteroideos

Terapia básica, física, reposo y educación del paciente

MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES

Si bien la A.R. es una enfermedad predominantemente articular con frecuencia puede afectar otros órganos (37). En un estudio realizado en 127 pacientes con A.R. clásica, se encontró que el 76% tenían una o más manifestaciones extraarticulares incluyendo nódulos reumatoides fibrosis pulmonar, úlceras de piel, linfadenopatía, neuropatías no compresivas, esplenomegalia, episcleritis y pericarditis (4). Estos casos se han denominado enfermedad reumatoide o A.R. maligna, detectándose con frecuencia títulos altos de factor reumatoide, presencia de complejos inmunes circulantes y alteraciones radiológicas severas, estos datos están relacionados a la severidad de la enfermedad, no con la duración de la afección articular, ni con el uso de esteroides. La mortalidad asciende a 20% en pacientes con manifestaciones extraarticulares, empeorando el pronóstico. Los hombres son los que están más propensos a presentar estas alteraciones que las mujeres (1,4 ,9 y 12).

Manifestaciones extraarticulares en A.R.

Hematológicas
Oculares
Pleuropulmonares
Cardíacas
Neuromusculares
Linfadenopatía
Síndrome de Felty
Nódulos subcutáneos
Vasculitis

Alteraciones hematológicas. La anemia normocítica, normocrómica es la manifestación extracutánea más frecuente, el grado está en relación con la actividad de la enfermedad. El mecanismo de producción es multifactorial, por disminución en la absorción de hierro, disminución en la vida media de los eritrocitos por secuestro en los nódulos linfáticos y tejidos sinoviales, contribuyendo a la retención de hierro. Ésta hipótesis se apoya con la resolución de la anemia al controlar la actividad de la enfermedad(14). Otro mecanismo es el llamado reesferocitosis, consiste en que el hierro es atrapado por los macrófagos y no lo presenta adecuadamente.

Alteraciones oculares. El síndrome de Sjögren (S.S) se presenta de un 25 A 50% de pacientes con A.R. (38). El S.S. secundario se caracteriza por queratoconjuntivitis *sicca*, xerostomía y una enfermedad del tejido conectivo bien definida, la primera descrita fué la A.R.(39). Puede existir sequedad y atrofia de la mucosa nasal, faríngea y vaginal. Clínicamente se manifiesta con sensación de cuerpo extraño, disminución de lágrimas, hiperemia conjuntival, ardor ocular y fotosensibilidad. El diagnóstico se hace con la prueba de Schirmer que mide la secreción lagrimal, tiñendo con Rosa de Bengala la córnea y la conjuntiva en la región de la hendidura palpebral y biopsia de glándula salival accesoria con cambios histológicos típicos (40 y 41).

Las complicaciones son conjuntivitis microbiana, queratitis cicatrizal, úlceras corneales que raras veces llega a la perforación corneal (9).

Otras manifestaciones oculares son la episcleritis 0.17% y escleritis 0.67%, en pacientes con A.R (42 y 43), estos pacientes tienen una mayor incidencia para desarrollar cardiopatía isquémica, complicaciones pulmonares y cambios radiológicos severos (45). La inflamación de la esclera y episclera pueden ser manifestación de vasculitis sistémica con la consiguiente formación de nódulos reumatoides a nivel de estas estructuras oculares (9).

Las complicaciones de éstas alteraciones extraarticulares se presentan en un 15% y consisten en disminución de la agudeza visual por queratitis secundaria, cataratas, uveítis, glaucoma secundario y retinitis. La patología corneal por lo regular va asociada a escleritis anterior y puede ocurrir úlcera y perforación corneal.

Generalmente las complicaciones oculares son manifestaciones de vasculitis reumatoide. Menos frecuente es la tenosinovitis del tendón oblicuo superior tal es el caso del síndrome de Brow'n, donde hay parálisis del músculo oblicuo inferior ocasionando una diplopía en la mirada hacia arriba y hacia abajo (14 y 44).

Existen unas secundarias a el uso de medicamentos. El uso de sales de oro causa depósito en córnea, cataratas subcapsulares por uso de esteroides, alteraciones en córnea y retina por uso de antipalúdicos (9 y 14).

Alteraciones pleuropulmonares. Las manifestaciones que se presentan se deben a pleuritis con o sin síndrome de derrame pleural, generalmente son asintomáticas, pero pueden presentar cavitación o infección con el riesgo de producir pneumotórax o pionicumotórax. En la enfermedad pulmonar nodular hay nódulos reumatoides en los pulmones y se observan como opacidades asintomáticas en la radiografía de tórax, situadas en la periferia a nivel de la pleura visceral.

Neumoconiosis reumatoidea o Síndrome de Caplan. En este síndrome se observa la presencia de numerosos nódulos reumatoides en los pulmones de pacientes expuestos a inhalación de carbón.

En la enfermedad pulmonar difusa, los pacientes desarrollan una fibrosis intersticial difusa con un moteado difuso y fibrosis intersticial en las bases pulmonares y desarrolló rápido de bronquiectasias.

Alteraciones cardiacas. Las alteraciones cardiacas en su mayoría son hallazgo de necropsia y solo una pequeña parte producen manifestaciones clínicas. La pericarditis es la más frecuente encontrándose en un 30 A 40% de los casos de necropsia son más frecuentes en pacientes de larga evolución, con presencia de nódulos reumatoides y altos títulos de factor reumatoide (45).

La miocarditis se presenta del 10 al 20% de los casos, en algunos casos es difusa con necrosis franca del músculo. Ocasionalmente se pueden detectar insuficiencias valvulares o trastornos de la conducción con bloqueos auriculoventriculares de 1o. y 2o. grado y muy rara vez se puede encontrar arteritis coronaria. Se han reportado casos de infarto del miocardio por vasculitis en las coronarias, sin evidencia de aterosclerosis (46).

Otras. La A.R. suele respetar el sistema nervioso central, pero sí afecta los nervios periféricos, con alteraciones neurológicas secundarias como la mononeuritis múltiple, compresión de la médula cervical o neuropatía por atrapamiento. Las más frecuentes son el síndrome del tunel carpiano y tarsiano (9). La linfadenopatía es común en la A.R. seropositiva (14).

Síndrome de Felty. Se presenta en menos del 5% de pacientes con A.R. seropositiva, constituye una tríada de A.R., leucopenia a expensas de neutrófilos y esplenomegalia. También puede observarse hiperpigmentación cutánea, úlceras de pierna, linfadenopatía, anemia trombocitopenia, hipocomplementemia y complejos inmunes circulantes (47).

SEGUNDA PARTE

ALTERACIONES CUTANEAS RELACIONADAS A LA
ARTRITIS REUMATOIDE

NODULOS REUMATOIDES

Es la manifestación extracutánea más frecuente de la A.R. en pacientes con alto grado de severidad de la enfermedad, erosiones articulares, vasculitis reumatoide y altos títulos de factor reumatoide principalmente Ig M (2,3 y 51). Se presentan entre el 20 y 30% de los pacientes con A.R. en general, 90% seropositivos y 10% seronegativos (51 y 53).

La localización de predilección es a nivel de áreas sujetas a presión y trauma, particularmente prominencias óseas como codos, rodillas, nudillos de los dedos de manos y pies, nalgas, piel cabelluda y espalda. Aunque pueden presentarse en otros sitios como esclera, cuerdas vocales, pulmones, corazón, sistema nervioso y músculo (2,3, 51 y 52).

Clínicamente son nódulos firmes, no dolorosos y móviles dentro del tejido celular subcutáneo, pero pueden estar fijos a estructuras profundas como periostio, fascia o tendones, su tamaño varía de 2mm a 5 cms y el número de lesiones también es variable. Pueden adoptar un trayecto lineal como en los dos casos reportados por Dykman en 1965, que tenían A.R. clásica y factor reumatoide positivo (51). Hay otro caso reportado por Betlloch en 1988, en un paciente sin A.R. que tenía nódulos reumatoides en un trayecto lineal, comprobados histológicamente. El mecanismo por el cual adoptan la forma lineal se desconoce, se presume que sea por un contagio exógeno, fenómeno de Koebner, anomalías en la trayectoria vascular o por abducción repetitiva del brazo, es la más razonable (53).

El diagnóstico diferencial clínico debe hacerse con xantomas, tofos gotosos, nódulos amilodes, gangliones, quistes epidermoide o reticulohistiocitosis. Histológicamente deben diferenciarse de otros padecimientos que presenten granulomas en palizada como la necrobiosis lipóidica y granuloma anular.

La patogénesis del nódulo reumatoide es conocida, se produce por una vasculitis mediada por depósitos de inmunocomplejos, sin embargo hay autores que consideran que el depósito de estos inmunocomplejos son eventos secundarios y que la lesión primaria es por mecanismos enzimáticos. Esta teoría proporciona una mejor explicación en los casos con factor reumatoide negativo (53).

Histología. Tienen tres zonas: una zona central con necrosis fibrinoide, una zona intermedia de histiocitos en palizada y una zona externa de granulación vascular con infiltrado inflamatorio crónico. En el estudio temprano de los nódulos reumatoides hay vasculitis de arteriolas pequeñas alrededor de los nódulos, con depósito de inmunoglobulina G y M que se demuestran por inmunofluorescencia directa en las paredes de los vasos (2 y 55).

La evolución es impredecible generalmente tienden a desaparecer cuando la enfermedad se inactiva, algunas lesiones persisten y otros tienen el riesgo de infección cuando se rompen al exterior por trauma repetitivo (2,3 y 10).

Los nódulos reumatoides no son exclusivos de la A.R., también pueden encontrarse en lupus eritematoso sistémico en el 5 % al 7% de los casos (10 y 54). (en ausencia de factor reumatoide), esclerodermia, espondilitis anquilosante seronegativa y artritis de Jaccoud (10).

En 1989 Smith y cols, reportan el caso de A.R. con factor reumatoide positivo quien desarrolló pápulas eritematosas en manos, codos y antebrazos. La biopsia mostró datos de vasculitis leucocitoclástica y la formación de granulomas en palizada, la inmunofluorescencia reveló depósitos granulares de inmunoglobulina M y la fracción 3 del complemento en las paredes de los vasos dérmicos. Estos autores proponen que esta entidad sea llamada pápulas reumatoides (55).

Existe otra entidad reportada por Jorizzo en 1982, que cabalga entre necrobiosis lipoidica y nódulo reumatoide llamada necrobiosis ulcerativa superficial con características clínicas e histológicas de necrobiosis lipoidica, sin datos de vasculitis franca a excepción de la presencia de inmunoglobulina M en los vasos dérmicos demostrado por inmunofluorescencia directa. Queda cuestionable para futuras investigaciones demostrar si existe o no vasculitis en esta entidad (56).

VASCULITIS

La vasculitis es la segunda manifestación extracutánea más frecuente de la A.R. seropositiva, después de los nódulos reumatoides. En un estudio de 50 casos con vasculitis reumatoide sistémica, se encontraron lesiones cutáneas diversas en un 88% (57).

La vasculitis se define como un proceso clínico patológico caracterizado por inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos, dependiendo de la histología y la clínica se le da un nombre específico, en base a esta definición Fauci en 1978 modifica las clasificaciones preexistente (56).

Jorizzo y cols divide a las vasculitis en leve, moderada y severa. En la forma severa el daño ocurre a nivel de los vasos de mediano y pequeño calibre, en vénulas poscapilares en la moderada. La vasculitis reumatoide severa tienen compromiso visceral con manifestaciones cutáneas y la leve solo manifestaciones cutáneas de vasculitis. Esto implica que al explorar a un paciente con manifestaciones cutáneas no elimina la posibilidad de una vasculitis reumatoide severa (2).

La forma más común de vasculitis cutánea en la A.R. es la vasculitis leucocitoclástica llamada también vasculitis necrotizante o alérgica. En este tipo de vasculitis el daño ocurre a nivel de vénulas poscapilares y arteriolas. Puede ser secundaria a infecciones, hipersensibilidad a drogas, enfermedades linfoproliferativas, lupus eritematoso sistémico en un 6% y artritis reumatoide en un 12% (58).

La causa de vasculitis reumatoide es desconocida. La presencia de altos títulos de factor reumatoide, crioglobulinas, disminución del complemento, una mayor prevalencia de HLA-DR4 y los cambios patológicos sugieren una patología inmune (58).

El mecanismo postulado para la vasculitis es el depósito de complejos inmunes en las paredes de los vasos sanguíneos, con la alteración de la permeabilidad de éstos, facilitando el depósito posteriormente se activa el complemento con la producción de anafilatoxinas C3A y C5A, que degranulan al mastocito y este produce aminas vasoactivas y a su vez causan vasodilatación e incremento de la permeabilidad vascular. Además se presenta migración de polimorfonucleares, que producen enzimas lisosomales como elastasa y colágena que aumentan el daño a la pared vascular. Los linfocitos también son activados por complejos inmunes con producción de agentes biológicos conocidos como linfocinas, las cuales reclutan polimorfonucleares y macrófagos que contribuyen a la activación del mastocito para la producción de aminas vasoactivas.

Clínicamente la vasculitis a nivel de piel se manifiesta como úlceras isquémicas, gangrena digital, púrpura palpable, lesiones urticariformes nodulares y livedoides.(57 y 59).

La biopsia de piel en estadios tempranos o el angiograma confirman el diagnóstico de vasculitis reumatoide. En la biopsia se encuentra necrosis fibrinoide de las paredes de los vasos sanguíneos, proliferación de células endoteliales, fibrina, restos nucleares e infiltrado perivascular de polimorfonucleares. En la inmunofluorescencia se encuentra con mayor frecuencia IgM, C3 y fibrina, menos frecuentemente IgG e IgA (57). Estos datos se encuentran en las vasculitis severa y moderada, en la leve no se han establecido criterios histológicos debido a lo fugaz de las lesiones (2).

Además la biopsia de piel aparentemente sana es útil en aquellos pacientes en que se sospeche la presencia de vasculitis sistémica, como ya se mencionó anteriormente de esto depende el pronóstico de la A.R. Hay varios estudios al respecto que demuestran la presencia de depósitos inmunes en los vasos sanguíneos cutáneos por medio de inmunofluorescencia directa, de estos mencionamos algunos.

Fitzgerald en 1985, encontró depósitos de C3, Ig M o Ig G en biopsia de piel normal de pacientes con A.R. seropositiva, con niveles bajos de complemento, niveles séricos elevados de Ig A e Ig M , lo que indica actividad de la enfermedad (60).

Rapaport en 1980, encontró que el 23% de 70 pacientes con A.R. seropositiva tuvieron inmunofluorescencia directa positiva para Ig M, C3 y fibrina a nivel de la unión dermoepidérmica en biopsia de piel sana. Este autor concluye que los depósitos inmunes están asociados a la presencia de manifestaciones extraarticulares (61).

Westedt en 1987, realizó un estudio longitudinal en 52 pacientes con A.R. seropositiva a los cuales les tomo biopsia de piel para inmunofluorescencia directa un año después de haber presentado la vasculitis y encontró depósitos de Ig M, C3 y fibrina alrededor de los vasos sanguíneos situados en la dermis papilar. La conclusión final es que los complejos inmunes presentes en los casos que no tenían vasculitis clínicamente, causan daño subclínico pero quizás no tengan la capacidad suficiente para producir signos clínicos de vasculitis (62).

Otro tipo de vasculitis observada en los pacientes con A.R. es la endarteritis obliterante, la cual involucra a las arterias digitales pequeñas de los dedos de las manos y pies. Los cambios histológicos son proliferación del tejido conectivo y fibrosis con infiltrado celular escaso o ausencia del mismo, que lleva frecuentemente a la oclusión de los vasos. Este tipo de vasculitis necrotizante clínicamente se manifiesta en infartos periungueales o en los pulpejos de los dedos de manos y pies. Este tipo de vasculitis tiene mejor pronóstico que la necrotizante (63).

Jorizzo menciona que tanto el eritema elevatum diutinum y la atrofia blanca de Milian con sinónimos de vasculitis livedoide o vasculitis hialinizante segmentaria, tienen en común vasculitis necrotizante, por lo que se podrían asociar a la A.R. activa. Así lo demuestra el reporte de Tanzer en 1978, quien reportó el caso de un masculino con A.R. seropositiva, eritema elevatum diutinum y úlceras de pierna (64).

Jorizzo en 1982, reporta el caso de una enfermedad de Schamberg (dermatitis purpúrica pigmentada) en una mujer con A.R. seropositiva, hasta entonces no había sido reportada asociada a esta patología, en la biopsia de piel no tuvo datos de vasculitis. Quedando por investigar si en esta dermatosis este involucrada la presencia de complejos inmunes.(65).

Callen JO en 1988, describe el caso de una mujer con A.R. seropositiva con una vasculitis poco común ya que clínicamente tenía la presencia de nódulos en piernas y brazos, en la biopsia tenía formación de un granuloma secundario a la vasculitis leucocitoclástica por lo que le llamo vasculitis reumatoide cutánea granulomatosa(66).

ULCERAS DE PIERNA

Aunque la vasculitis en una proporción muy baja juega un papel importante en la etiología de las úlceras de pierna, también hay otras causas que están involucradas como lo es la deformidad que se observa sobre todo en los casos muy avanzados de la A.R., el traumatismo leve pero constante en partes salientes aunado a la atrofia de piel que se presenta en este tipo de pacientes y el uso prolongado de esteroides frecuentemente causan necrosis del tejido local con ulceración del mismo (63).

Los sitios involucrados son los maléolos externos, talones, dorso de las articulaciones interfalángicas de los dedos del pie, cabeza de la primera articulación metatarsofalángica y cara lateral del 5o metatarsiano (63).

No hay una incidencia exacta en la presentación de las úlceras de pierna, varía según el autor. Laine y Vainio en 1955, reportan un 0.6%, Wilkinson y Kirk en 1965, reportan una incidencia del 8.3% y más recientemente Thurtle y Cawley en 1983, reportan un 9% en pacientes con A.R. Esto con lleva a concluir que más del 10% de los pacientes pueden desarrollar úlceras en el curso de la A.R.(63).

Cawley, hace mención que Chamberlain y Bruchner en 1970 refieren a la neuropatía con alteraciones de la sensibilidad y menos frecuente a la vasculitis del vasa vasorum de los nervios periféricos como causa directa en la aparición de las úlceras de pierna (63).

SINDROME DE FELTY

Como se expuso anteriormente la triada que compone a este síndrome es A.R, linfopenia y esplenomegalia. Se asocia a lesiones cutáneas como úlceras de pierna en 19 a 50% y estan relacionadas a vasculitis, neuropatia, edema hipostático o perforación de un nódulo reumatoide (47).

PIODERMA GANGRENOSO

Es una enfermedad inflamatoria cutánea, de causa desconocida, que se inicia con la presencia de pústulas estériles o nódulos que al coalescer forman placas que posteriormente producen úlceras en sacavocado y que al resolverse dejan una cicatriz cribiforme, pueden ser únicas o múltiples. Su topografía de predilección es a nivel de las extremidades inferiores principalmente en la región tibial anterior, nalgas, abdomen y cara, pero puede estar afectada cualquier región corporal (72). Generalmente ocurre como manifestación cutánea de una enfermedad sistémica y en menor proporción es idiopática.

La incidencia exacta de la asociación de pioderma gangrenoso a A.R. no se conoce, pero se menciona que después de la colitis ulcerativa (50%), enfermedad de Crohn (20%), la A.R. ocupa el tercer lugar en frecuencia. (67 y 68).

Histopatología. No tiene un cuadro histológico preciso depende del estadio clínico, cuando existe la úlcera, no hay epidermis pero en los márgenes existe una hiperplasia pseudoepiteliomatosa; en dermis hay un infiltrado inflamatorio a base de polimorfonucleares, necrosis fibrinoide y leucocitoclasia (72). La presencia de vasculitis necrotizante es controvertida para algunos autores si existe y para otros no. Fitzpatrick menciona que solo ocurre en el 40% de los pacientes que tienen pioderma gangrenoso (73).

Los primeros reportes de pioderma gangrenoso asociado a A.R. fueron publicados por Ayres en 1958 (69).

En 1966 Philpott, hace una segunda publicación(70).

Stolman y cols en 1975, reportaron dos casos de mujeres con A.R. seronegativa, con pioderma gangrenoso y con datos de vasculitis necrotizante en la biopsia de piel (68).

Holt PJ en 1980, estudio a 15 pacientes con pioderma gangrenoso, trece tenían enfermedad sistémica asociada, ocho poliartritis de estos dos A.R. seropositiva, sin vasculitis necrotizante en la biopsia de piel y con inmunofluorescencia directa negativa (71).

En todos los casos reportados de pioderma gangrenoso asociados a A.R. hasta 1980, la inmunofluorescencia directa había resultado negativa. En un estudio controlado, publicado por Powell en 1983 se estudiaron 31 casos control y 51 casos con pioderma gangrenoso, de estos once estuvieron asociados a A.R. cinco tuvieron factor reumatoide positivo y seis negativos. A todos se les practico biopsia de la zona eritematosa periférica de la úlcera para realizar inmunofluorescencia directa. Se reportó positiva en un 61% y este porcentaje aumenta cuando se repiten las biopsias hasta un 81%. El patron de inmunofluorescencia más frecuente fue perivascular, intravascular y menos frecuente a nivel de la membrana basal y los inmunorreactantes fueron Ig M y fracción 3 del complemento, menos frecuentemente la Ig A, Ig G y fibrina. Estos datos sugieren participación de la respuesta inmune en la patogenésis del pioderma gangrenoso (74).

SINDROME DE SWEET

Es una enfermedad rara, recurrente, caracterizada por la presencia de pápulas o nódulos que tienden a confluir formando placas eritematosas, dolorosas, presencia de cuadro febril, artralgias y neutrofilia periférica. Es más frecuente en mujeres entre los 30 y 50 años de edad. Su etiología es desconocida, se presume que este involucrado un fenómeno de hipersensibilidad o una falla en la respuesta inmune (73).

En la microscopía de luz a nivel de dermis se observa un infiltrado perivascular denso de neutrófilos algunos con leucocitoclasia, en los capilares no existen datos francos de vasculitis, la epidermis puede ser normal o presentar ampollas intraepidérmicas con espongiosis y exocitosis (72).

En la inmunofluorescencia directa puede haber depósitos de inmunoglobulina E, M y fibrina intracelulares, pero esta distribución puede representar solamente un exudado inflamatorio inespecífico (73).

La presentación del síndrome de Sweet frecuentemente va precedida por una infección de vías respiratorias superiores. Hasta 1983 se había reportado en la literatura cien casos del síndrome de Sweet asociado con mayor frecuencia a neoplasias malignas y enfermedades de origen autoinmune como Síndrome de Sjögren, Síndrome de Reiter y ninguno a A.R. Fue Harary en 1983, quien reportó el primer caso en una mujer de 49 años con A.R. seropositiva, anticuerpos antinucleares positivos con patrón homogéneo, C3 y C4 negativos. En la biopsia de piel no hubo datos de vasculitis (75).

Delaporte en 1989, reporta otro caso del síndrome de Sweet y púrpura palpable asociados a A.R. seropositiva ambos padecimientos fueron comprobados histológicamente, además tenía complejos inmunes circulantes y complemento elevado. En base a estos reportes hechos por Harary y Delaporte podemos suponer que hay participación de la inmunidad en la patogénesis del Síndrome de Sweet, hecho apoyado en la respuesta favorable al tratamiento con esteroides (76).

DERMATOSIS NEUTROFILICA REUMATOIDE

Es una enfermedad extremadamente rara en pacientes con A.R. Clínicamente se manifiesta por la presencia de pápulas, nódulos, y lesiones urticariformes, localizadas a nivel de tronco, abdomen y superficies extensoras de extremidades. Histológicamente se caracteriza por un infiltrado de neutrófilos que pueden formar abscesos en la dermis papilar en ausencia de vasculitis.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con urticaria neutrofílica, eritema elevatum diutinum, síndrome de Sweet y vasculitis urticariana. Esta entidad se ha descrito como una variante del síndrome de Sweet cuando ocurre en asociación a A.R. (77).

En 1989 Scherbenske, reporta el caso de un paciente masculino con A.R. seropositiva y características clínicas e histológicas propias de la dermatosis neutrofílica reumatoide (78).

**DERMATOSIS PUSTULAR SUBCORNEA O ENFERMEDAD
DE SNEDDON-WILKINSON**

Es una erupción pustulosa subcórnea, recurrente, crónica, de etiología desconocida, en su patogenia se han implicado mecanismos inmunológicos por la presencia de anticuerpos antiestrato córneo y la asociación con enfermedades sistémicas que tienen disfunción de la inmunoglobulina del tipo A. (73).

La topografía de predilección es a nivel de axilas, ingles, abdomen, regiones submarias y superficies flexoras de los miembros. La pústula es la lesión elemental dentro de la morfología, pero pueden formar placas que tienen bordes circinados y que al resolverse no dejan cicatriz, solo hiperpigmentación (73).

En la microscopía de luz se encuentra una pústula subcórnea con neutrófilos en su interior y ocasionalmente células acantolíticas. A nivel de dermis se observa infiltrado perivascular compuesto por neutrófilos (72).

En el diagnóstico diferencial debe considerarse al impétigo contagioso, pénfigo foleáceo, dermatitis herpetiforme, psoriasis pustulosa generalizada y eritema necrolítico migratorio (73).

El primer caso reportado de dermatosis pustulosa subcórnea asociado a A.R. se debe a Weiner en 1981 (79).

En 1990 Roger, reporta el caso de una mujer con A.R, factor reumatoide positivo del tipo Ig A y niveles séricos elevados de Ig A. La biopsia de piel fue compatible con dermatosis pustulosa subcórnea y la inmunofluorescencia directa negativa. Antes de que apareciera la dermatosis, presentó exacerbación de las manifestaciones de la A.R. al instituir tratamiento con diaminodifenilsulfona presentó remisión de ambas enfermedades (80).

PUSTULOSIS PALMOPLANTAR

Esta es una entidad que incluye a tres padecimientos: la psoriasis pustulosa tipo Barber, acrodermatitis continua de Hallopeau y acrodermatitis infantil. En la denominación de este grupo de dermatosis lleva implícito la topografía y morfología. Histológicamente todas muestran una ampolla subcórnea con abundantes neutrófilos en su interior. La manifestación esquelética más común de la pustulosis palmoplantar es la artroosteítis con osificación (73).

La asociación de A.R. y pustulosis palmoplantar se explica porque ambas enfermedades comparten los mismos mecanismos inmunológicos. La presencia de neutrófilos dentro de la ampolla indican que son atraídos por factores quimiotácticos derivados de la activación del complemento, con liberación de enzimas lisosomales, radicales oxígeno y metabolitos del ácido araquidónico que son responsables de la inflamación.

En 1987 Hoshino, reporta el caso de una mujer con A.R. seropositiva que reunía los criterios de diagnóstico según la Asociación Americana de Reumatología, la evolución de la artritis fue de 4 años y de la pustulosis palmoplantar fue de 14 años. No tuvo datos de artroosteítis.(81).

En una opinión muy particular considero que el curso de ambas enfermedades no fue paralelo, suponiendo que dicha asociación fue pura casualidad.

DERMATITIS HERPETIFORME

Es una dermatosis ampollosa, poco frecuente, pruriginosa, crónica y recurrente. Los pacientes con dermatitis herpetiforme tienen una gran incidencia de HLA-B8 Y HLA-DW3. Además tienen la presencia de depósitos granulares de inmunoglobulina A en la inmunofluorescencia . Esta inmunoglobulina activa el complemento por la vía alterna, facilitando así la quimiotaxis de neutrófilos al órgano blanco mismos que liberan enzimas lisosomales con producción de daño tisular. La mayoría de los pacientes con dermatitis herpetiforme tienen una enteropatía por hipersensibilidad al gluten que en muchas ocasiones es asintomática (73).

El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de pápulas y vesículas agrupadas en placas simétricas que al desaparecer dejan zonas de hiperpigmentación o hipopigmentación. La topografía es a nivel de rodillas, codos, nalgas, región sacra y menos frecuente en axilas, cara y piel cabelluda (73).

En la microscopía de luz se observa la presencia de neutrófilos agrupados a nivel de la dermis papilar y ampolla subepidérmica por debajo de la lámina basal. En la inmunofluorescencia directa se observa depósito granular de inmunoglobulina A, las fracciones 3 y 5 del complemento a nivel de la unión dermoepidérmica (72).

En 1978 Kalimo, en un estudio controlado de 44 pacientes con dermatitis herpetiforme y 42 controles a los cuales se les determinó el factor reumatoide, encontró a dos pacientes con dermatitis herpetiforme y A.R., sin especificar si tenían o no actividad de la enfermedad. (82).

EPIDERMOLISIS AMPOLLOSA ADQUIRIDA

Es una enfermedad ampollosa rara, no inflamatoria, no hereditaria, crónica y de inicio en la vida adulta. La presencia de inmunoglobulina G lineal, complemento y fibrina a nivel de la membrana basal, esto demuestra que el origen de esta dermatosis es autoinmune (73).

El cuadro clínico, se manifiesta por la presencia de ampollas desarrolladas al mínimo traumatismo principalmente sobre superficies articulares de manos, pies y rodillas. Al resolverse dejan cicatriz ligeramente distrófica, milium y distrofia ungüéal (73).

En la microscopía de luz se observa la presencia de ampollas subepidérmicas. En dermis superficial se encuentra un infiltrado de linfocitos, monocitos, neutrófilos y eosinófilos.

En la inmunoelectrónica se demuestra que el depósito de la inmunoglobulina está por debajo de la lámina basal. (2).

Se ha reportado asociado a mieloma múltiple, amiloidosis, trastornos gastrointestinales y lupus eritematoso sistémico (2 y 73).

Jorizzo en 1983, en su artículo de revisión de las alteraciones cutáneas asociadas a la A.R, menciona que esta entidad ya ha sido reportada asociada a la enfermedad articular (2).

PENFIGOIDE AMPOLLOSO

Es una enfermedad ampollosa de origen autoinmune. Se presenta en la 6a y 8a década de la vida y no tiene predilección por sexo. Clínicamente se caracteriza por la presencia de ampollas localizadas a nivel de la cara interna de muslos, axilas, ingles, parte baja del abdomen, palmas de manos y plantas de pies. (73).

El penfigoide cicatrizal difiere del penfigoide ampolloso sólo en su presentación clínica, afecta sobre todo mucosa oral y ocular entre otras, la piel se afecta en un 10 a 30% de los casos y cuando esto ocurre es a nivel de cara y piel cabelluda (73).

Lillicrap en 1963, reporta el primer caso de penfigoide en un paciente con A.R. de doce años de evolución (83).

Salo y Rasanen en 1972, reportan veintitrés pacientes con penfigoide, cinco tenían A.R. de larga evolución, tres seronegativos y dos seropositivos con disminución del complemento y presencia de complejos inmunes circulantes (84).

Callen y cols en 1978, reportan un paciente con A.R. de cuarenta años de evolución asociada a penfigoide, además de una anemia perniciosa (85).

Spigel y Winkelman en 1978, reportan siete pacientes con A.R. de larga evolución y penfigoide asociado, cuatro tenían penfigoide ampolloso y tres penfigoide cicatrizal. Estos autores sugieren que el factor reumatoide presente en el suero o tejidos, por tiempo prolongado podría reaccionar como estímulo antigénico para la producción de anticuerpos antimembrana basal (86).

Callen en 1980, realizó una revisión de los casos reportados hasta esa fecha. Encontró quince pacientes, cinco con penfigoide cicatrizal y diez con penfigoide ampolloso, solamente ocho presentaron factor reumatoide positivo y no todos reunieron criterios de diagnóstico establecidos por la Asociación Americana de Reumatología. Este autor concluye que la asociación de estas dos enfermedades fue pura coincidencia, ya que comparten el mismo mecanismo patogénico (87).

Giannini y cols en 1981, reportan el caso de una paciente con A.R. de larga evolución y factor reumatoide positivo, quien presentó un penfigoide ampolloso con inmunofluorescencia directa negativa o indirecta positiva. Estos autores especulan que la presencia de una enfermedad del mismo origen ó quizás que la asociación sea una casualidad (88).

PENFIGO VULGAR

Es una enfermedad ampollosa, crónica de origen autoinmune que afecta exclusivamente a la piel y a las mucosas, se caracteriza histológicamente por acantolisis y formación de ampollas interaepidérmicas, con depósito de inmunoglobulina G en el 100% de los casos e Inmunoglobulina A, M o C3 en un 50%.

Clínicamente las lesiones son la primera manifestación en la mayoría de los casos, poco tiempo después se presentan ampollas a nivel de cara, tronco y pliegues, en ésta etapa el signo de Nikolsky es positivo, al desaparecer las ampollas no dejan cicatriz sólo hiperpigmentación.

El pénfigo foleáceo. Es menos común que el pénfigo vulgar y representa la forma menos severa de esta dermatosis, tiene mejor pronóstico.

Existen muy pocos reportes de la asociación real de pénfigo con la A.R. Falk en 1979, reporta un caso de pénfigo foleáceo asociado a A.R. y Síndrome de Sjögren (90).

Díaz LA en 1980, reporta el caso de una mujer con A.R. seropositiva con diagnóstico de Síndrome de Sjögren y pénfigo vulgar (91).

Maize JC en 1982, reporta el caso de un paciente con A.R., anemia perniciosa y Síndrome de Sjögren quien desarrolló pénfigo foléaceo con inmunofluorescencia positiva para la fracción 3 del complemento e inmunoglobulina G en la unión dermoepidérmica. En la inmunofluorescencia se encontró la presencia de anticuerpos de pénfigo (92).

ALTERACIONES DE PIEL

Los pacientes con A.R. de larga evolución frecuentemente tienen piel pálida, transparente, delgada y atrófica (2, 3, 74, y 93). Estas alteraciones son más aparentes en el dorso de las manos, dedos de manos, pies y regiones anteriores de tibias (93). La atrofia aumenta en pacientes tratados con esteroides. Nelson y Mackie en 1981, reportan la presencia de un escaso infiltrado linfocítico perivascular en piel aparentemente sana en un 65% de pacientes con A.R. (93).

La coloración amarillenta, raramente se ha reportado en pacientes con A.R. incapacitante y puede ser eliminada mediante un lavado enérgico de la piel, se dice que esto es secundario a la acumulación del sudor (74).

El eritema palmar o palmas de Dawson es indistinguible de las palmas hepáticas y se caracteriza por la coloración rojo brillante de las superficies de contacto de las palmas y yemas de los dedos de manos y pies. Se desconoce el significado de este hallazgo (74 y 93).

En 1938 Smith y Allen, describen el término de eritromelalgia como aumento de la temperatura local con dolor tipo ardoroso y coloración rojiza en respuesta a la exposición del calor. Puede ser primaria o idiopática o secundaria asociada a enfermedades sistémicas. Bobb y cols en 1964, reportan 51 casos con esta alteración y solo uno presentaba A.R. (94).

La hiperhidrosis palmoplantar es una condición de origen oscuro que se ha reportado en asociación a la A.R. (2).

ALTERACIONES EN UÑAS

Las alteraciones de las uñas en A.R. son generalmente secundarias a arteritis, manifestadas como infartos en astilla alrededor del lecho ungueal. La presencia de estrías longitudinales con sangrado esta elevada pero, están más en relación a la edad del paciente que a la actividad de la artritis. Las uñas son delgadas con crecimiento lento (93).

El síndrome de las uñas amarillas se caracteriza por la presencia de distrofia ungueal, coloración amarillenta de las uñas, linfedema, derrame pleural e infecciones del tracto respiratorio. Su etiología es desconocida. La patogenia se explica por un defecto en el drenaje linfático cutáneo y subcutáneo secundario a displasia o hipoplasia de vasos linfáticos que ante un estímulo se producirá un aumento de la carga y permeabilidad en el drenaje linfático. Además se han encontrado gránulos de queratohialina por microscopía electrónica en la lámina ungueal, que serían responsables del engrosamiento y crecimiento de las uñas.

Las características clínicas de las uñas son engrosamiento con incremento de la convexidad tanto transversal como longitudinal, estrías longitudinales y transversales, onicólisis parcial o total, con hiperqueratosis subungueal y signos de pseudoparonyquia en el borde proximal de la lámina ungueal.

Se ha descrito asociado a diabetes, síndrome nefrótico, enfermedades malignas, autoinmunes y más frecuentemente a Síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA).

Mattingly y Bossingham en 1979, reportan 3 casos de A.R. con síndrome de las uñas amarillas (95).

Díaz y cols en 1987, reportan otro caso de un masculino de 70 años de edad con A.R. seronegativa quien desarrolló síndrome de las uñas amarillas (96).

MISCELANEAS

Los pacientes con A.R. pueden presentar dermatosis vasculares reaccionales tales como eritema multiforme, eritema nudoso o urticaria ya sea como una reacción a la terapia antirreumática o simplemente una asociación (2).

Existe el riesgo para el desarrollo de alguna dermatosis como respuesta de las reacciones adversas de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la A.R. como son:

Metotrexate. Produce nodulosis acelerada y vasculitis (97).

D-Penicilamina produce elastosis serpigiosa perforante (98), pénfigo herpetiforme (99) y penfigoide buloso (100).

Las sales de oro producen rash maculopapular, urticaria, dermatitis exfoliativa (101), dermatitis eczematosa, erupción liquenoide e hiperpigmentación cutánea permanente (102).

Sulfazalazina. Los efectos secundarios de este medicamento son de dos tipos los que dependen de la dosis, coloración amarillenta de la piel reversible al disminuir la dosis y los que no dependen de la dosis, urticaria, exantema, síndrome de Stevens Johnson, dermatitis exfoliativa y necrosis epidérmica tóxica (103).

TERCERA PARTE

DISEÑO DE LA INVESTIGACION.

OBJETIVOS Y JUSTIFICACION

- 1-Establecer la frecuencia y clasificar las alteraciones cutáneas en pacientes con artritis reumatoide.
- 2-Sistematizar el estudio dermatológico del paciente con artritis reumatoide.
- 3-Correlacionar las alteraciones cutáneas con actividad de la enfermedad.

La A.R. es una enfermedad con manifestaciones extraarticulares. Siendo la piel un órgano frontera, resulta afectada en padecimientos que dentro de su etiopatogénesis tienen alteración de la inmunidad, tal es el caso de la A.R. Ante esta situación en los últimos años ha llamado poderosamente la atención de los investigadores para tratar de correlacionar la presencia de alteraciones cutáneas con la A.R. porque de éstas asociaciones depende el pronóstico de la enfermedad. Dada la frecuencia de la A.R. en la consulta reumatológica y el poco conocimiento por parte del dermatólogo acerca de la A.R. y sus alteraciones cutáneas asociadas, aunado a que no existe ningún reporte en la literatura mexicana, surgió la idea de esta investigación.

MATERIAL Y METODOS

Para llevar a cabo este estudio se aplicó el diseño de investigación transversal, descriptivo y observacional en pacientes portadores de A.R. que acudieron a la consulta externa de Dermatología y Reumatología del Hospital General de México S.S. en el período comprendido de Abril a Diciembre de 1989.

Se tomaron en cuenta con los siguientes criterios de inclusión paciente de ambos sexos, mayores de 16 años de edad con diagnóstico comprobado de A.R. según los criterios de clasificación de la Asociación Americana de Reumatología de 1987.

Una vez seleccionados los pacientes, se procedió a realizar historia y exploración clínica completas, incluyendo el grado de funcionalidad y radiológico de la A.R. Se realizó estudio dermatológico de acuerdo a un formato que contiene las variables en estudio: edad, sexo, características de piel, uñas y pelo, nódulos reumatoides, vasculitis y pioderma gangrenoso, otras úlceras, dermatosis ampollas autoinmunes y dermatosis no relacionadas a la A.R. A los pacientes en los que fue necesario realizar estudio histopatológico se les informó previo formato con autorización por parte de ellos.

Los datos encontrados fueron agrupados en tablas, sistema de barra y pastel, se obtuvieron porcentajes con media y desviación standard.

RESULTADOS

Se estudiaron 141 pacientes con A.R., seis fueron masculinos y 135 femeninos. La edad promedio fue de 44 ± 12 años (tabla 1). El porcentaje de factor reumatoide fue positivo en un 52% y negativo en un 48% (Fig 1). Del total de pacientes, trece presentaron nódulos reumatoides, lo que correspondió al 10%, y de éstos la mayoría con factor reumatoide positivo (Fig 2), la topografía de predilección fue a nivel de codos y solo un caso en rodillas. La clase funcional más frecuente fue la I con un 40% y 6% para la clase IV (Fig 3). El análisis de la clase radiológica sólo se determinó en 129 pacientes y se encontró un 30% para la clase I y 9% para la clase IV (Fig 4). La evolución de la enfermedad presentó un rango muy amplio desde un mes hasta 40 años, predominando los que tuvieron 15 años. Los pacientes estuvieron con tratamiento a base de antiinflamatorios no esteroideos en un 70%, prednisona en un 15%, metotrexate en un 8% y D-Penicilamina en un 1% (fig 5). De los 141 pacientes el 33% presentó dermatosis, de éstos el 19% correspondió a dermatosis no relacionadas, como tiña de cuerpo en un caso, pies y uñas en otros, melasma, dermatitis crónica, hipomelanosis idiopática gutata, queratosis seborreica, queratosis actínicas, nevo de Spillus y dermatitis seborreica, y el 14 % correspondió a las dermatosis relacionadas a la A.R. (Fig 6).

Dentro de las dermatosis relacionadas a la A.R., encontramos un total de 19 casos incluyendo a los nódulos reumatoides, a continuación describimos solo seis casos:

CASO 1. JBR, femenino de 60 años de edad, casada, ocupación hogar, originaria y residente de Tecpan de Guerrero. Ingreso al servicio de dermatología del Hospital General de México SS con diagnóstico de A.R. de 37 años de evolución que cumplía criterios de clasificación. Presentaba una dermatosis localizada a extremidades inferiores de las cuales afectaba ambas piernas a nivel de maléolos externos y cara posterior de pierna izquierda. Constituida por tres úlceras la mayor de 5 x 2.5 cms y la menor de 1 x 1 cm con bordes eritematovioláceos, cortados a pico y con fondo sucio. Evolución un mes. Tratamiento previo pomadas y polvos no especificados.

Estudios de laboratorio: Factor reumatoide positivo de 1:160, PCR 1:320, inmunoglobulinas séricas y complemento sérico normales.

Estudio histopatológico: Acantosis irregular y en áreas con hiperplasia pseudoepiteliomatosa en el borde de la úlcera, en dermis granuloma a cuerpo extraño, vasos congestionados, otros trombosados y rodeados por depósito fibrinoide sin leucocitoclasias.

La inmunofluorescencia directa fue negativa para IgG, IgM, IgA, fibrinógeno, Clq, C3 y C4. Se instituyó tratamiento con diaminodifenilsulfona 100 mgrs diarios, obteniéndose cierre total de las úlceras en 60 días.

Diagnóstico final: PIODERMA GANGRENOSO.

CASO 2. MVS femenino de 41 años de edad, casada, ocupación desempleada, originaria y residente del Distrito Federal. Ingreso al servicio de Dermatología del Hospital General de México del S.S. con diagnóstico de A.R. de 24 años de evolución, seropositiva e inválidante que cumplía con criterios de clasificación. Presentaba una dermatosis de 4 años de evolución diseminada a tronco y extremidades inferiores, a nivel de tercio inferior de muslo, cadera, región sacra izquierda y tercio medio de muslo derecho. Constituida por tres úlceras de 30 x 10 cms, 20 x 15 cms y 6 x 6 cms, con bordes bien limitados, eritematovioláceos en algunas zonas con tendencia a la cicatrización. Tratamiento previo diaminodifenilsulfona 200 mgrs al día, tuberculostáticos en forma irregular y sin esquema, prednisona de 15 a 5 mgrs por varios años. Estudios de laboratorio: Biometría hemática completa con leucocitos de 6000 con eosinofilia de 16%, factor reumatoide positivo de 1:160, complemento negativo. Estudio histopatológico: proceso granulomatoso. La Inmunofluorescencia directa en biopsia de piel fue negativa. Tratamiento establecido. diaminodifenilsulfona 100 mgrs al día, clofazimina 100 mgrs diarios los cuales fueron discontinuados por presentar efectos colaterales, aumentándose la dosis de prednison a 30 mgrs diarios con lo cual presentó cierre parcial pero no total de las úlceras. La paciente fallece después de tres meses, sin conocer la causa directa que ocasionó la muerte.

Diagnóstico final: PIODERMA GANGRENOSO.

CASO 3. JSE. Femenino de 40 años de edad, soltera, ocupación hogar, originaria y residente del Distrito Federal. Fue vista en la consulta de Dermatología del Hospital General de México del SS, con diagnóstico de A.R. seropositiva de 18 años de evolución. Presentaba una dermatosis localizada a miembros inferiores de las que afectaba cara anterior y posterior de ambas piernas. Constituida por múltiples nudosidades. Evolución: dos meses se acompañaba solo de dolor. Tratamiento previo: ninguno. Estudios de laboratorio: Factor reumatoide 1:180, complemento negativo. Estudio histopatológico: En dermis infiltrado inflamatorio linfocitocitario perivascular, en la parte profunda hay infiltrado inflamatorio linfocitocitario con neutrófilos y en áreas depósitos de fibrina. Inmunofluorescencia directa: positiva para Ig M en los vasos de pequeño calibre y en la unión dermoepidérmica y para C3 en vasos de pequeño calibre en una biopsia de piel con vasculitis en vasos de pequeño calibre.

Diagnóstico final: ERITEMA NUDOSO.

CASO 4. MPM. Femenina de 47 años de edad, soltera, ocupación desempleada, originaria y residente de Ixmiquilpan Hidalgo. Fue vista en la consulta externa de Reumatología del Hospital General de México SS con diagnóstico de A.R. seropositiva e inválidante de 12 años de evolución tratada con prednisona y sufortan. Presentaba dos dermatosis, una localizada a piernas. Afectando la cara anterior y posterior. Constituida por manchas purpúricas algunas formando placas. Evolución 6 meses. tratamiento previo ninguno. La otra dermatosis estaba diseminada a extremidades inferiores, parte superior de muslos y parte baja de abdomen. Constituida por una gran placa eritematosa con borde activo. Evolución crónica y pruriginosa. Tratamiento previo pomadas no especificadas. Estudios de laboratorio: Factor reumatoide positivo 1:160, C3 y C4 bajos según valores de referencia. Estudio histopatológico: acantosis moderada irregular. En dermis se observa focos de edema y discreto infiltrado inflamatorio linfocitocitario al rededor de los vasos sanguíneos y algunos eritrocitos extravasados y hemosiderófagos aislados y agrupados. Inmunofluorescencia directa fue positiva para IgM y fibrinógeno y negativa para IgG, Clq, C3, C4 e IgA.

Diagnóstico final. DERMATITIS PURPURICA PIGMENTADA Y TIÑA DEL CUERPO.

CASO 5. SML femenina de 37 años de edad, soltera, ocupación hogar, originaria y residente del Distrito Federal. Fue vista en la consulta externa de Reumatología con diagnóstico de A.R. seropositiva de 13 años de evolución que cumplía con criterios de clasificación. Presentaba una dermatosis diseminada a uñas de pies y manos. Afectada lecho ungueal de todas las uñas. Constituida por uñas de color blanco. Evolución 6 años y asintomática. Estudios de laboratorio: Velocidad de sedimentación globular elevada, factor reumatoide positivo:160.

Diagnóstico final: LEUCONQUIA.

CASO 6. AEMA. Femenino de 51 años de edad, soltera, ocupación hogar, originaria y residente del Distrito Federal. Ingreso al servicio de Reumatología del Hospital General de México por presentar A.R., de 8 años de evolución, cumplía criterios de actividad de la enfermedad. Siete meses antes a su ingreso presentó una escleritis dejando como secuela una escleromalacia, motivo por lo que le realizaron un injerto de esclera. Además presentaba una dermatosis de 8 meses de evolución, diseminada a cara anterior y posterior de tórax, parte baja de abdomen, gluteos, caras externas de brazos y antebrazos. Constituida por pápulas y costras hemáticas. Tratamiento previo múltiples no especificados. Estudios de laboratorio: Velocidad de sedimentación globular de 53, factor reumatoide positivo 1:160. Estudio histopatológico. Datos no concluyentes de dermatitis herpetiforme. La Inmunofluorescencia directa en biopsia de piel fue positiva con depósitos granulares de IgA a nivel de la unión dermoepidérmica.

Diagnóstico final: DERMATITIS HERPERTIFORME.

Tratamiento establecido: diaminodifenilsulfona 100 mgrs diarios con remisión de la dermatosis a las 6 semanas de tratamiento.

En resumen las entidades dermatológicas encontradas en nuestro estudio y que se han reportado en la literatura asociadas con la A.R. fueron:

Nódulos reumatoides	13 casos
Pioderma gangrenoso	2 casos
Dermatitis herpetiforme	1 caso
Eritema nudoso	1 caso
Dermatitis purpúrica pigmentada	1 caso

DISCUSION

Las manifestaciones extraarticulares de la A.R., engloban un gran número de padecimientos sistémicos y no sistémicos, de éstos la piel es afectada en un porcentaje no bien establecido hasta la actualidad.

En la literatura universal se hace mención que la manifestación extraarticular más frecuente en la A.R. es el nódulo reumatoide, con una frecuencia del 20 % al 30% de los casos en general, de ellos la gran mayoría con factor reumatoide positivo (51 y 53). En nuestros datos obtenidos el porcentaje fue menor (10%), pero a pesar de esto sigue siendo la principal alteración cutánea relacionada a la actividad de la enfermedad.

Otra de las alteraciones cutáneas relacionadas a la A.R. bien conocida es el pioderma gangrenoso, sin establecer aún el porcentaje de asociación que tiene con la enfermedad. La presencia de vasculitis en la etiopatogenia del pioderma gangrenoso es controvertida para algunos autores, no existe y para otros sí, basado en el hecho de que hay que tomar biopsia para inmunofluorescencia directa de un sitio adecuado. (73 y 74). Cuando esto sucede se podría explicar con mayor claridad la asociación con la actividad de la enfermedad (73). Con los datos encontrados, no podemos negar la presencia de vasculitis, quizás estuvimos en el sitio no adecuado para la toma de biopsia, pero la respuesta favorable al tratamiento instituido sí habla a favor de que hay una alteración de la respuesta inmune.

Según reportes previos existentes en la literatura, la relación que tienen las enfermedades ampollasas con la A.R., mencionan que dicha asociación no tiene una relación causa efecto. (84 y 87). En el caso reportado en este estudio, cabe hacer notar que contaba con la presencia de dos manifestaciones extraarticulares mediadas por un fenómeno de autoinmunidad como lo es la escleritis (en este caso secundaria a vasculitis), que dejó como secuela una escleromalacia y dermatitis herpetiforme, ante ésta situación, queda a la vista de juicio considerar que no haya sido meramente una casualidad.

Se menciona que la presencia de alteraciones cutáneas están en relación directa a la actividad y evolución de la enfermedad, a excepción de los nódulos reumatoides que pueden tener factor reumatoide negativo (2 y 4), y así lo pudimos constatar en nuestros casos reportados, no todos tenían factor reumatoide positivo, pero la evolución sí fue prolongada en todos los casos.

Existe un gran número de dermatosis asociadas a la A.R. , muchas de las cuales aún no han sido bien estudiadas, ejemplo de éstas es la dermatitis purpúrica pigmentada, vasculitis cutánea reumatoide granulomatosa y otras como la pustulosis palmoplantar que más que asociación son muchas veces coincidencia, y el eritema nudoso que se menciona podría asociarse a la actividad de la enfermedad, ésta suposición la pudimos observar, tendríamos que contar con más casos para demostrar si son estadísticamente significativas.

CONCLUSIONES

1o. La alteración cutánea más frecuente, en nuestra serie, fueron los nódulos reumatoides, los cuales no siempre tuvieron factor reumatoide positivo.

2o. Las alteraciones cutáneas encontradas en nuestra serie, nódulos reumatoides, pioderma gangrenoso, dermatitis herpetiforme y dermatitis purpúrica pigmentada todas habían sido reportadas en asociación a la A.R. a excepción de la leuconiquia. El eritema nudoso sí se puede relacionar a la actividad de la enfermedad.

4o. Los pacientes que presentaron alteraciones cutáneas tuvieron una larga evolución y no todos tuvieron actividad de la enfermedad.

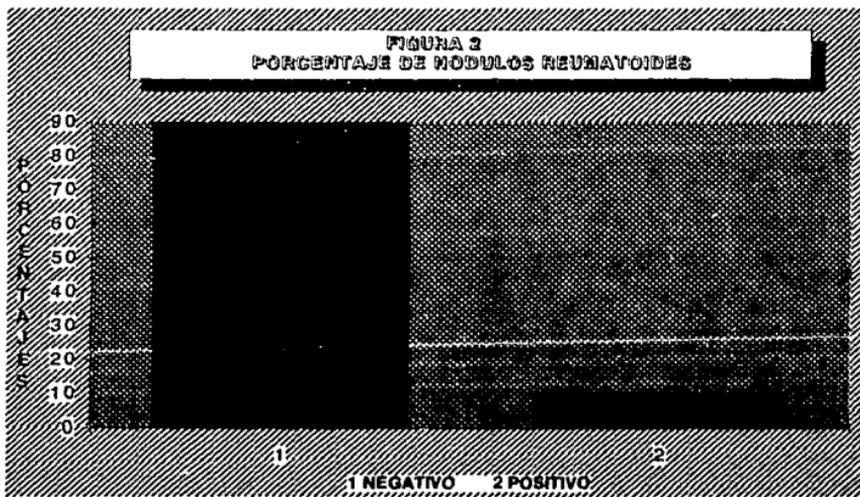
5o. No se encontró correlación estadísticamente significativa entre las alteraciones cutáneas y la artritis reumatoide.

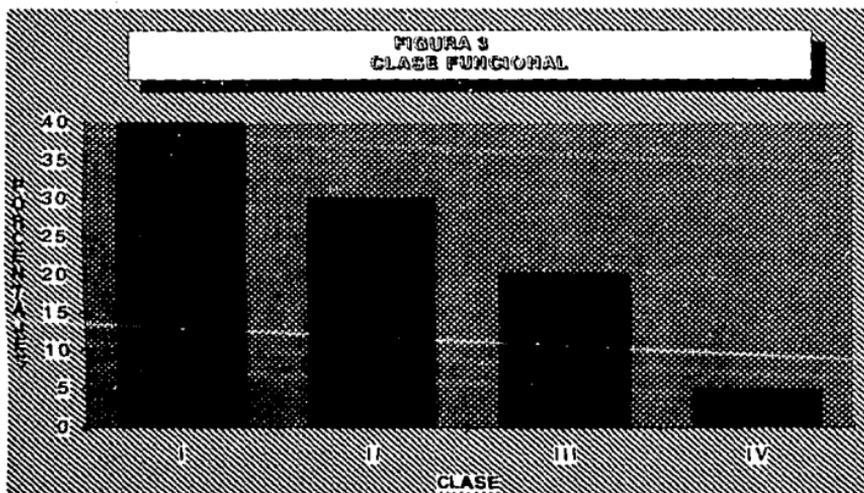
Sigue y seguirá siendo éste tema, un terreno propicio para la investigación, en el cual el dermatólogo puede contribuir grandemente para una mayor ampliación del tema, estudiando y reportando los casos en la literatura.

RESUMEN

Se llevó a cabo un diseño de investigación transversal, descriptivo y observacional en pacientes portadores de A.R. captados en la consulta externa de Reumatología y Dermatología del Hospital General de México del SS, que cumplieran con los criterios de clasificación según la A.R.A. Se les realizó historia clínica y exploración física, comprobándose que la A.R. no es una enfermedad rara, pero si los son las alteraciones cutáneas asociadas a la A.R. Se encontraron 19 casos (14 %) de los 141 pacientes, con lesiones cutáneas relacionadas a la enfermedad, la frecuencia fue como lo menciona la literatura, en primer lugar tuvimos a los nódulos reumatoides, pioderma gangrenoso, dermatitis herpetiforme y otras menos frecuentes fueron la dermatitis purpúrica pigmentada y critema nudoso. Y la no reportada hasta la fecha fue la leuconiquia.

EDAD	PACIENTES	
	NUMERO	PORCENTAJE (%)
20-29	21	14.9
30-39	29	20.5
40-49	45	32.1
50-59	31	22.0
60-69	11	7.8
70-79	4	2.8





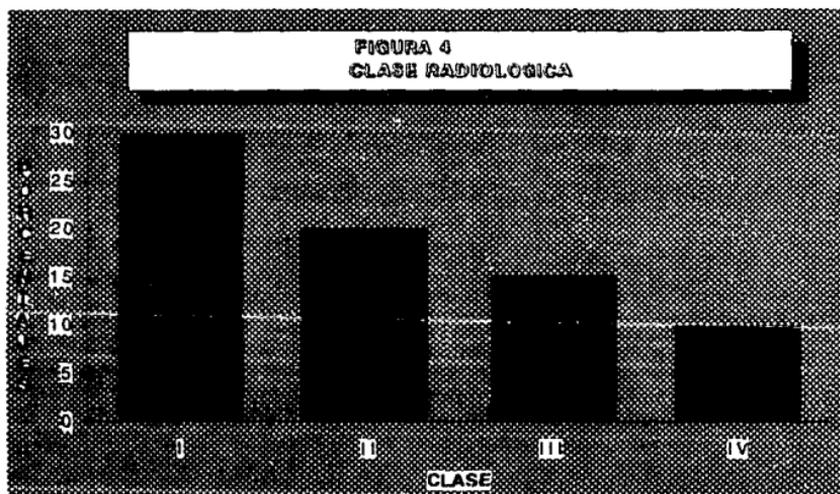


FIGURA 5
TRATAMIENTO UTILIZADO EN LOS PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE

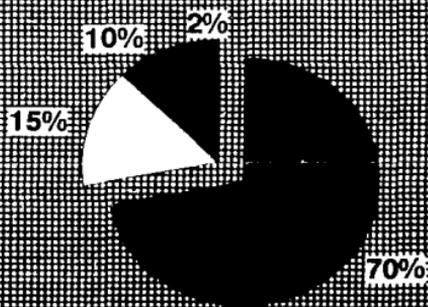
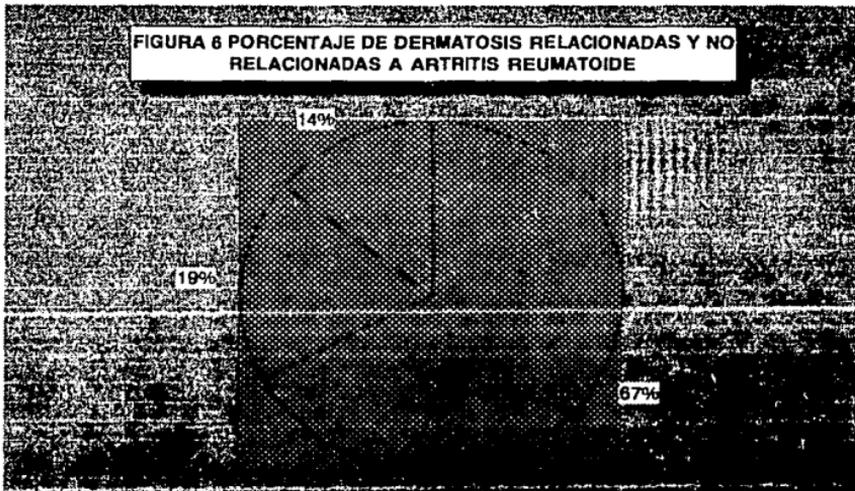


FIGURA 6 PORCENTAJE DE DERMATOSIS RELACIONADAS Y NO RELACIONADAS A ARTRITIS REUMATOIDE



CUARTA PARTE

ICONOGRAFIA

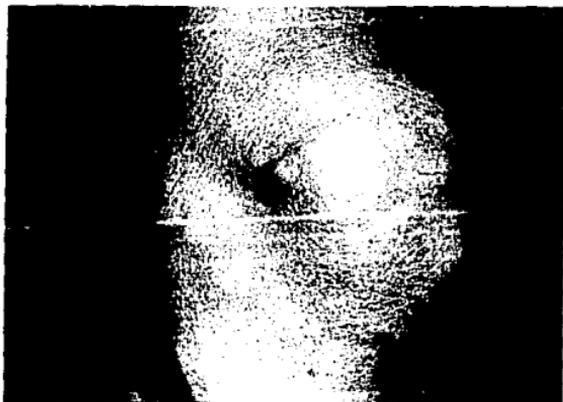


Fig 1. Nódulos reumatoides en rodillas.

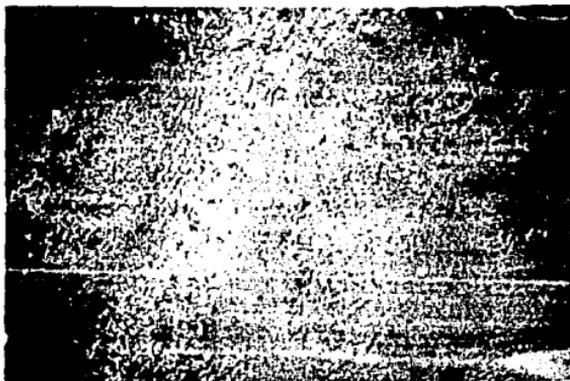


Fig 2. Histología de un nódulo reumatoide. Necrosis fibrinoide con histiocitos en palizada con degeneración de la colágena (10X).

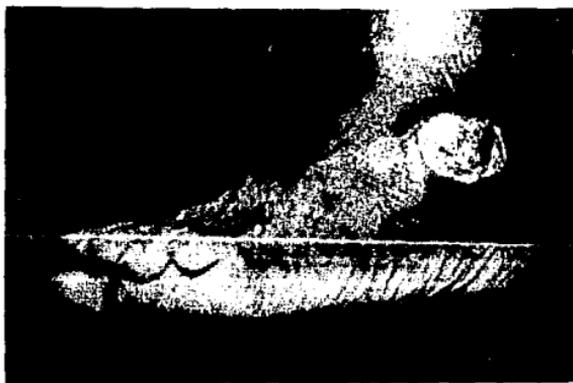


Fig 3. Caso 1. Pioderma gangrenoso. Ulcera en maléolo externo.

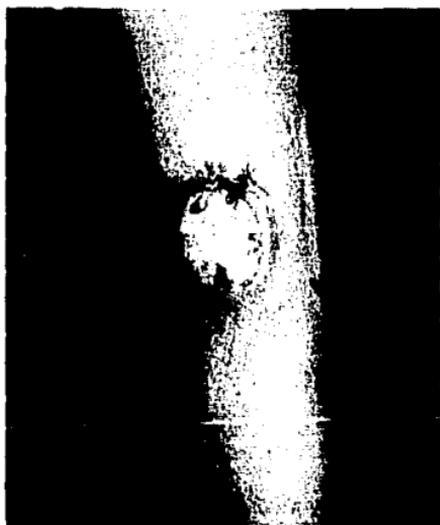


Fig 4. Caso I. Ulcera en cara posterior de pierna izquierda.



Fig 5. Histología. Se observa necrosis de la epidermis, acantosis irregular con áreas de hiperplasia pseudoepiteliomatosa (lupa).



Fig 6. Caso 2. Pioderma gangrenoso. Aspecto clínico de una de las úlceras.



Fig 7. Histología. Se observa ulceración de la epidermis y parte de la dermis, en la parte media hay infiltrado inflamatorio linfohistiocitario con neoformación de vasos. (10X).



Fig 8. Caso 3. Eritema nudoso. Aspecto clínico de las lesiones.

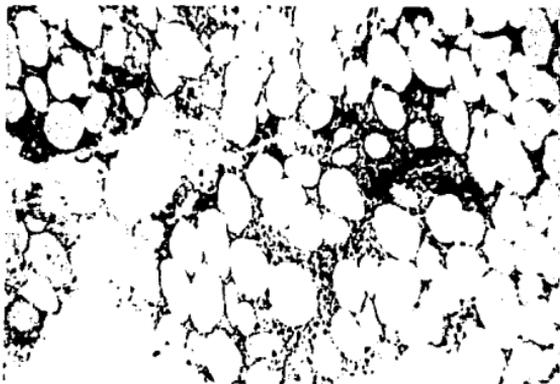


Fig 9. Histología. Se observa infiltrado inflamatorio linfohistiocitario conteniendo algunos neutrófilos entre los lobulillos de tejido adiposo(10X).



Fig 10. Caso 4. Dermatitis purpúrica pigmentada. Obsérvese manchas purpúricas e hiperpigmentación.



Fig 11. Histología. Se observa en dermis discreto infiltrado inflamatorio linfohistiocitario alrededor de los vasos, eritrocitos extravasados y hemosiderófagos aislados y agrupados. (10X).



Fig 12. Caso 5. Leuconiquia. Aspecto clínico.

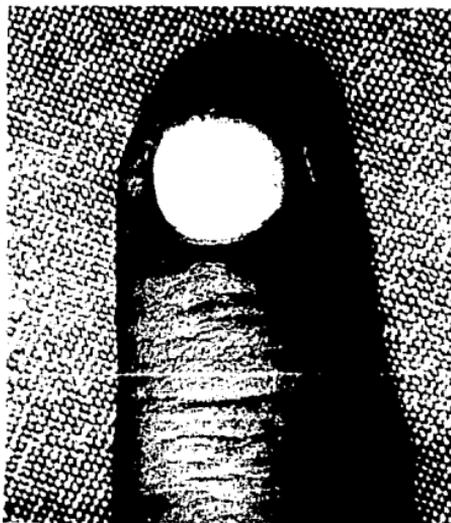


Fig 13. Caso 5. Se observa con mayor detalle la Icuconiquia.



Fig 14. Caso 6. Dermatitis herpetiforme. Obsérvese el aspecto clínico de las lesiones.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

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

- 1 - McCarty DJ. Arthritis and Allied conditions. 11a Ed. Philadelphia:Lea & Febiger. 1989: 659-772.
- 2 - Jorizzo JL, Jerry CD. Dermatologic conditions reported in patients with rheumatoid arthritis. J Am Acad Dermatol.1983; 8:439-457.
- 3 - Sibbitt WL, Williams RC. Cutaneous Manifestations of Rheumatoid Arthritis. Int J Dermatol. 1982; 21: 563-572.
- 4 - Gordon DA, Stein JL.The extra-articular features of rheumatoid arthritis: A systemic analysis of 127 cases. Am J Med. 1973; 54: 445-452.
- 5 - Frank C et al. The American Rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.Arthritis Rheum.1988; 31 (3): 315-324.
- 6 - Copeman WS. A short History of the gout and the Rheumatic Diseases,Berkeley and Los Angeles, University of California Press 1964.
- 7 - Dorman RE. Paleopathological Evidence of Rheumatoid Arthritis. J A M A . 1981; 246 (17).1899.
- 8 - Karsh RS, Mc Carthy JD. Archeology and arthritis. Arch Intern Med. 1960; 105: 640-644.
- 9 - Rodnan GP,Schumacher AR. Primer on the Rheumatic Diseases.9a Ed.Atlanta Georgia: Arthritis Foundation 1988: 83-96.
- 10- Moore P, Willkens RF. The subcutaneous nodule: Its significance in the Diagnosis of Rheumatic Diseases. Sem Arth Rheum.1977;7 (1):63-79.

- 11- Burgos-Vargas R, Katona G. Frecuencia de las enfermedades reumáticas en la consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital General de México. *Revista Médica Hospital General de México SSA*. 1979;XLII(2).
- 12- Kelley WN, Harris ED. *Textbook of Rheumatology* 3a Ed. Philadelphia: Saunders. 1989: 905-992.
- 13- Bennett JC. Infectious etiology of rheumatoid arthritis "New considerations". *Arthritis Rheum*. 1978; 21: 531-538.
- 14- McCarty DJ. *Artritis y enfermedades conexas*. 9a Ed. Buenos Aires Argentina: Panamericana 1983:445-550.
- 15- Cohen BJ, Buckley MM, Clevoley JP. Human parvovirus infection in early rheumatoid and inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1986; 45: 832- 835.
- 16- Morris EL, Stevens MB. Rheumatoid arthritis: sequel to HBs Ag hepatitis. *Am J Med*. 1978; 64: 859-862.
- 17- Stastny P. Association of the B- Cell alloantigen DRW 4 in rheumatoid arthritis. *N Engl Med*. 1978; 298: 869-872.
- 18- Westedt ML, Breedveld FC. Immunogenetic heterogeneity of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1986; 45: 534-542.
- 19- Kulka JP et al. Early joint lesions of rheumatoid arthritis. *Arch Pathol*. 1955; 59: 129-150.
- 20- Ishikawa H, Ziff M. Electron microscopic observations of immunoreactive cells in the rheumatoid synovial membrane. *Arthritis Rheum*. 1976; 19:1-14.
- 21- Burmester GR. Ia +Tcells in synovial fluid and tissues of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1981; 24:1370-1376.

- 22-Fox RI et al. Synovial fluid lymphocytes differ from peripheral blood lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 1981;128: 351-354.
- 23- Kontinen YJ. Characterization of the immunocompetent cells of rheumatoid synovium from tissue sections and elevates. *Arthritis Rheum.* 1981;24: 71-79.
- 24- Klareskug L et al. Immune functions of human synovial cells. Phenotypic and T cell regulatory properties of macrophage-like cells that express HLA-DR. *Arthritis Rheum.* 1982; 25: 488-501.
- 25- Janossy G et al. Rheumatoid arthritis: A disease of T lymphocyte macrophage immunoregulation. *Lancet.* 1981;2: 839-842.
- 26- Ward PA et al. Complement derived leukotactic factors in inflammatory synovial fluids of humans. *J Clin Invest.* 1971; 50: 606-616.
- 27- Zvaifler NJ. The immunopathology of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Adv Immunol.* 1973;16:265-337.
- 28- Husby G, Williams RC . Immunohistochemical studies of interleukin-2 and gamma interferon in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1985; 28:174-181.
- 29- Firestein G, Zvaifler NJ. Peripheral blood and synovial fluid monocyte activation in inflammatory arthritis. II Absence of synovial fluid and synovial tissue interferon suggests that gamma interferon is not the primary MAF in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987; 30: 864-871.
- 30- Lotz M et al. Basis for defective responses of rheumatoid arthritis synovial fluid lymphocytes to anti-CD3 (T3) antibodies. *J Clin Invest.* 1986; 78: 713-721.

- 31- Miossec P et al . Inhibitors of interleukin- 2 in rheumatoid synovial fluid. *Arthritis Rheum.*1987; 30: 121-129.
- 32- Harris ED . Pathogenesis of rheumatoid arthritis. In *Textbook of rheumatology*. Edited by W.N Kelley ED. Harris S. Ruddy and CB Sledge. Philadelphia WB. Saunders 1985.
- 33- Barret AJ. The possible role of neutrophil proteinases in damage to articular cartilage. *Agents actions.*978;8:11-18.
- 34- Kobayashi I, Ziff M. Electron microscopic studies of the cartilage pannus function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1975; 18: 475-483.
- 35- Dayer JM et al. Interactions among rheumatoid synovial cells and monocyte-macrophages: production of collagenase stimulating factor by human monocytes exposed to concanavalin A or immunoglobulin Fc fragment. *J Immunol.*1980;124: 1712-1720.
- 36- Ridge SC et al. Induction of the synthesis of latent collagenase and latent neutral protease in chondrocytes by a factor synthesized by activated macrophages. *Arthritis Rheum.* 1980; 23: 448-453.
- 37- Hurd ER. Extrarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.*1979; 8:151-176.
- 38- Bloch KJ, Buchanan WW. Sjögren syndrome: a clinical, pathological and serological study of sixty-two cases. *Medicine.* 1965; 44:187-192.
- 39- Msnthorpe R et al. Sjögren Syndrome: a review with emphasis on immunological features. *Allergy* .1981; 36: 139-141.
- 40- Anisar R et al. Lysozyme content of tears in patients with Sjögren Syndrome and Rheumatoid Arthritis. *Am J Ophthalmol.*1979; 87:148-150.

- 41 - Van Blijsterveld OP. Diagnostic test in the sicca syndrome. Arch Ophthalmol.1969; 82: 10-14.
- 42 - McGavin DM et al. Episcleritis and scleritis. Br J Ophthalmol. 1976; 60:192-180.
- 43 - Jayson MIV et al. Scleritis and rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis.1971; 30: 343-347
- 44 - Cooper JR et al. Brown syndrome; an unusual ocular complication of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis.1990; 49: 188-189.
- 45 - MacDonald WJ et al. Echocardiographic assessment of cardiac structure and function in patients with rheumatoid arthritis. Am J Med.1977; 63: 890-896.
- 46 - Weintraub AM et al. The occurrence of valvular and myocardial disease in patients with rheumatoid arthritis. Am J Med. 1963; 35:145-162.
- 47 - Breedveld FC et al. Factors influencing the incidence of infections in Felty's syndrome. Arch Intern Med. 1987;147:915-920.
- 48 - Glynn LE. Symposium on inflammation and role of fibrin in the rheumatic diseases. Bull Rheum Dis. 1963;14: 323-326.
- 49 - Steinbrocker O, Traeger CT. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. J A M A. 1949; 140: 659-662.
- 50 - Ropes MW et al. 1958 revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum.1959; 2:16-20.
- 51 - Dykman CJ et al. Linear Subcutaneous Bands in Rheumatoid Arthritis: An Unusual Form of Rheumatoid Granuloma. Ann Int Med. 1965; 63 (1): 134-140.
- 52 - Webb J, Payne WH. Rheumatoid nodules of the vocal folds. Ann Rheum Dis.1972; 31:122-125.

- 53- Belloch I, Moragon M, Jorda E. Linear Rheumatoid Nodule. *Int J Dermatol.* 1988; 27 (9): 645-646.
- 54- Hanhn BH et al. Rheumatoid nodules in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1970; 72: 49-58.
- 55- Smith ML, Jorizzo JL, Semble E. Rheumatoid papules: lesions showing features of vasculitis and palisading granuloma. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 20: 348-352.
- 56- Jorizzo JL, Olansky AJ, Stanley RJ. Superficial Ulcerating Necrobiosis in Rheumatoid Arthritis. *Arch Dermatol.* 1982; 118: 255-259.
- 57- Scott DG, Bacon PA, Tribe CR. Systemic Rheumatoid Vasculitis: A clinical and Laboratory Study of 50 Cases. *Medicine.* 1981; 60 (20): 288-297.
- 58- Vollertsen RS, Conn DL. Vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; 16(2): 445-61.
- 59- Sánchez NP, Harriet MD. Clinical and Histopathologic Spectrum of Necrotizing Vasculitis. *Arch Dermatol.* 1985; 121: 220-224.
- 60- Fitzgerald OM, Barnes L, Woods R. Direct Immunofluorescence of Normal Skin in Rheumatoid Arthritis. *Br J Rheumatol.* 1985; 24: 340-345.
- 61- Rapaport RJ, Kozin F, Mackel SE. Cutaneous Vascular Immunofluorescence in Rheumatoid Arthritis. *Am J Med* 1980; 68: 325-331.
- 62- Westedt ML, Vermeer, Meijer CJ. Immunopathological abnormalities in the normal skin of patients with rheumatoid arthritis in relation to clinical and serological findings: a one year follow up study. *Ann Rheum Dis.* 1987; 46: 213-218.
- 63- Cawley M. Vasculitis and ulceration in rheumatic diseases of the foot. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1987; 1 (2): 315-333.

- 64- Tanzer FR, Lynfield YL. Erythema Elevatum Diutimun. Arch. Dermatol. 1978;114 (5) :802-803.
- 65- Jorizzo JL, González EB. Pigmented Purpuric Eruption in a Patient with Rheumatoid Arthritis. Arch Intern Med. 1982; 142: 2184-2185.
- 66- Callen JP, Ahrens EM. Granulomatous Cutaneous Rheumatoid Vasculitis. J Rheumatol.1988;15 (60) :1005-1008.
- 67- Schwaegerle SM, Berfeld WF, Senitzer DS. Pyoderma gangrenosum: A review. J Am Acad Dermatol. 1988;18 (3) :559-568.
- 68- Stolman LP, Rosenthal D. Pyoderma gangrenosum and Rheumatoid Arthritis. Arch Dermatol. 1975;111:1020-1023.
- 69- Ayers SJ, Ayers S III. Pyoderma gangrenosum with an unusual syndrome of ulcers, vesicles and arthritis. Arch Dermatol.1958;77:269-278.
- 70- Philpott JA et al. Pyoderma gangrenosum, rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. Arch Dermatol.1966; 94: 732-738.
- 71- Holt PJ et al. Pyoderma gangrenosum: clinical and laboratory findings in 15 patients with special reference to polyarthritis. Medicine. 1980; 59 (2) :114-133.
- 72- Lever WF, Schaumburg G. Histopatología de la piel. 6a Ed. Argentina. Intermedica.1988:182-183.
- 73- Fitzpatrick TB. Dermatología en Medicina General. 3a Ed. Buenos Aires Argentina. Panamericana. 1988; 1220-1224.
- 74- Powell FC, Schroeter AL. Perry HO. Direct immunofluorescence in pyoderma gangrenosum. Br J Dermatol.1983;108: 287-293.
- 75- Harary AM. Sweet's Syndrome Associated with Rheumatoid Arthritis. Arch Intern Med. 1983; 143: 1993-1995.

- 76- Delaporte E, Gaveau DJ. Acute Febrile Neutrophilic Dermatitis (Sweet's Syndrome). Association with rheumatoid Vasculitis. Arch Dermatol.1989; 125: 1101-1104.
- 77- Ackerman AB. Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases.Philadelphia. Lea &Febiger.1978: 449-451.
- 78- Scherbenske JM, Benson PM.Rheumatoid Neutrophilic Dermatitis. Arch Dermatol.1989; 125: 1105-1108.
- 79- Weiner S. Subcorneal pustular dermatosis and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum.1981; 24: 1213-1214.
- 80- Roger H, Thevenet JP, Souteyrand P. Subcorneal pustular dermatosis with rheumatoid arthritis and raised IgA: simultaneous remission of skin and joint involvements with dapsone treatment. Ann Rheum Dis.1990; 49: 190-191.
- 81- Hoshino T, Minakami M. Rheumatoid Arthritis Associated with pustulosis Palmoplantaris. Clin Orth Rel Res. 1987; 216: 270-275.
- 82- Kalimo K. Rheumatoid factor in sera of dermatitis herpeticiformis patients. Br J Dermatol.1978; 98: 79-83.
- 83- Lillicrap AD. Rheumatoid Arthritis and Pemphigoid. Proc R Soc Med. 1963; 56: 921-922.
- 84- Salo OP, Rasanen JA. Pemphigoid and Rheumatoid Arthritis. A clinical and Immunological study. Ann Clin Res. 1972;4:173-177.
- 85- Callen JP, Anderson TF. Bullous pemphigoid and other disorders associated with autoimmune phenomena. Arch Dermatol. 1978; 114: 245-246.
- 86- Spigel GT, Winkelmann RK. Cicatricial pemphigoid and rheumatoid arthritis. Arch Dermatol. 1978;114: 415-417.

- 87- Callen JP. Internal disorders associated with disease of the skin. A critical review. *J Am Acad Dermatol.* 1980; 3 (2) : 107-119.
- 88- Giannini JM, Callen JP, Gruber GG. Bullous pemphigoid and rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 1981; 6 (4) : 695-697.
- 89- Falk ES. Pemphigus foliaceus in a patient with rheumatoid arthritis and Sjögren Syndrome. *Dermatologica.* 1979;158: 348-354.
- 90- Diaz LA, Glamb RW, Silva JA. Syndrome of Multiple Immune Autoreactivity. *Arch Dermatol.* 1980; 116: 77-79.
- 91- Maize JC, Green D, Provost TT. Pemphigus foliaceus: A case with serologic features of Seneac-Usher syndrome and other autoimmune abnormalities. *J AM Acad Dermatol.*1982; 7: 736-741.
- 92- Gilkes JJ. Skin and nail changes in the arthritic foot. *Baillieres Clin Rheumatol.*1987;1 (2) : 335-354.
- 93- Nelson M. Studies of cutaneous immunofluorescence. *Journal Cutaneous Dermatol.*1981;198:105-110.
- 94- Bab RR, Alarcon-Segovia D, Fairbairn JF. Erythralgia Review of 51 cases. *Circulation.*1964; 29:136-141.
- 95- Mattingly PC, Bossingham DH. Yellow nail syndrome in rheumatoid arthritis; Report of three cases. *Ann Rheum Dis.* 1979; 38: 475-478.
- 96- Diaz-Sánchez F, Gallardo E, Febrer MI. Síndrome de las uñas amarillas asociado a sinusitis, artritis reumatoide y bronquitis crónica. *Med Cut I L A.* 1987;15:229-232.

- 97- Segal R, Caspi D, Tishler M. Accelerated Nodulosis and Vasculitis During Methotrexate Therapy for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31 (9): 1182-1185.
- 98- Sahn E, Maize JC, Garen PD. D-Penicillamine-induced elastosis perforans serpiginosa in a child with juvenile rheumatoid arthritis. Report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 20: 979-988.
- 99- Marsden RA, Dawber RP, Millard PR. Herpetiform pemphigus induced by penicillamine. *Br J Dermatol.* 1977; 97: 451-452.
- 100-Rasmussen HB, Jepsen LV, Brandrup F. Penicillamine-induced bullous pemphigoid with pemphigus-like antibodies. *J Cutan Pathol.* 1989; 16: 154-157.
- 101-Caspi D, Tishler M, Yaron M. Association between gold induced skin rash and remission in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1989; 48: 730-732.
- 102-Pelachyk JM, Bergfeld, McMahon JT. Chrysiasis following gold therapy for rheumatoid arthritis: ultrastructural analysis with X-ray energy spectroscopy. *J Cutan Pathol.* 1984; 11: 491-494.
- 103.-Juárez NC. Sulfasalazina en psoriasis vulgar. Estudio doble ciego prospectivo longitudinal. TESIS. Hospital General de México, 1991: 99-100.

• • • • •