

GABRIEL KATONA\*

**BASES  
DIAGNOSTICAS  
DE LA  
ARTRITIS  
REUMATOIDE**

**L**A ARTRITIS REUMATOIDE, por tratarse de una entidad patológica frecuente y crónica, cuyo tratamiento eficaz no siempre es fácil, constituye actualmente un problema importante para el médico. El problema debe presentarse desde el principio, ya que se trata de un padecimiento que puede aparecer bajo distintas formas, lo que aumenta las dificultades para establecer un diagnóstico de exactitud.

Cuando el cuadro clínico es típico, o sea, cuando se acompaña de síntomas y signos característicos, el diagnóstico se hace con facilidad; sin embargo, existen formas atípicas, bien sea en sus manifestaciones y/o en su evolución que son difíciles de reconocer. Otras veces, el médico tiene la oportunidad de ver al enfermo en la fase inicial del padecimiento, cuando la mayor parte de los síntomas llamados atípicos no se han desarrollado todavía en forma evidente<sup>1, 2, 3</sup>.

Son precisamente estos casos los que requieren mayor preparación por parte del médico, para reconocerlos precozmente. Semejante problema puede presentarse también en la forma avanzada de la enfermedad, cuando se encuentra clínicamente apagada, sin síntomas de actividad. En estos casos únicamente ciertos datos de la historia clínica, así como las secuelas propias de la artritis reumatoide (deformaciones articulares, etc.) permiten orientar hacia un diagnóstico acertado.

Conociendo estos problemas cotidianos, se nombró un comité de la American Rheumatism Association, en 1955-56, con el fin de estudiar las manifestaciones más importantes y específicas de la artritis reuma-

---

\* Médico adjunto del departamento de Reumatología en el Instituto Nacional de Cardiología de México.

toide, para poder establecer los criterios diagnósticos indispensables y lograr de esta manera, que el médico pudiera diagnosticar la artritis reumatoide. Dicho comité estableció las bases para el futuro de una investigación más estandarizada y también para dar una base más firme al tratamiento, más apropiado y más específico de esta enfermedad.

### CUADRO CLÍNICO TÍPICO

Los criterios fueron publicados en 1956 y revisados en 1958 por Mariem Ropes y col.<sup>4, 5, 6, 7</sup>. El desarrollo de nuevas investigaciones y conceptos, permitieron que en 1961, dichos criterios fueran modificados nuevamente, en algunos detalles, durante el Simposium Internacional sobre el Reumatismo Crónico, celebrado en Roma, bajo los auspicios de la UNESCO y la Organización Mundial de la Salud (OMS). De ahí surgieron los conceptos hasta hoy aceptados y quisiera presentarlos como base para el diagnóstico de la artritis reumatoide en la actualidad<sup>8, 9, 10, 11, 12, 13, 48</sup>.

Se mencionan 11 criterios básicos, de los cuales se exige la presencia de 7 para hablar de artritis reumatoide *clásica*; en la presencia de 5 de ellos, la artritis se considera definida y en el caso de existir 3 o 4 de los criterios, la artritis reumatoide se considera como *probable*. Los criterios son los siguientes:<sup>6, 7</sup>.

1. Rigidez articular matutina.
2. Limitación dolorosa de los movimientos por lo menos en una articulación (observada por un médico).
3. Hinchazón, (tejidos blandos o derrame sinovial) (observada por un médico, por lo menos en una articulación (pero no debida a exostosis).
4. Hinchazón (observada por un médico) en otra articulación (el intervalo entre las lesiones en las metacarpofalángicas, metatarsofalángicas o en las interfalángicas, es
5. Hinchazón de distribución simétrica en las articulaciones (ataque simultáneo). Las lesiones en las metacarpofalángicas, metatarsofalángicas o en las interfalángicas, es aceptable si no es estrictamente simétrico. El ataque en las interfalángicas distales no es suficiente para cumplir el criterio.
6. Nódulos subcutáneos (observados por un médico) encima de prominencias óseas, en las regiones yuxta-articulares o en la cara extensora de los miembros.
7. Alteraciones radiológicas típicas de la artritis reumatoide (las que implican descalcificación localizada principalmente alrededor de la articulación afectada y no solo alteraciones degenerativas difusas). Las alteraciones degenerativas no excluyen al paciente del grupo con artritis reumatoide.
8. El factor reumatoide debe demostrarse por un método, el cual no haya sido

positivo en más de un 5% de controles normales, en dos laboratorios diferentes; o la positividad de la aglutinación del estreptococo<sup>46</sup>.

9. Precipitación patológica de la mucina del líquido sinovial.

10. La presencia de 3 o más de las siguientes alteraciones histológicas: hipertrofia vellosa, proliferación de las células sinoviales superficiales (frecuentemente en forma de empalizada) o infiltración marcada de células inflamatorias con predominio de las plasmáticas o linfocitos y tendencia a formar nódulos linfoides con depósitos de fibrina en las superficies o intersticial y focos de necrosis celular.

11. Alteraciones histológicas características en los nódulos subcutáneos que muestran focos granulomatosos, constituidos por tres capas o zonas; una de necrosis fibrinoide, otra de células proliferadas fijas alrededor, inflamatorias, predominantemente perivasculares.

Se exige la presencia de los síntomas mencionados en los puntos del 1 al 5 por lo menos durante 6 semanas.

Algunos autores han propuesto otros síntomas o signos para completar los criterios del diagnóstico de artritis reumatoide, como por ejemplo cifras elevadas de sedimentación globular, inversión de la relación albúmina-globulina, fiebre (en ocasiones en forma recurrente), quistes sinoviales articulares o enrojecimiento de la piel de las regiones tenar e hipotenar, manos sudorosas, etc. Todos ellos fueron rechazados y eliminados de los criterios por no ser específicos de la enfermedad, como en el caso de la sedimentación globular, fiebre, etc., o bien por no ser lo suficientemente frecuentes para tenerlos como criterios indispensables (eritema).

Por nuestra parte, quisiéramos mencionar un signo que según nuestra experiencia, se encuentra en un porcentaje importante entre los enfermos de artritis reumatoide y que parece ser bastante específico de este proceso, se trata de la sensibilidad y dolor a la presión, principalmente en las articulaciones metatarso-falángicas y también en las articulaciones metacarpofalángicas. Gosling y colaboradores<sup>11</sup> también mencionan este síntoma, como de valor específico para el diagnóstico de artritis reumatoide, señalando que existe con una frecuencia del 84 al 90%, o sea que se presenta con mayor frecuencia que la rigidez matutina. Nuestras experiencias coinciden con las publicadas por dichos autores, dado que nosotros, en un estudio de orientación, lo hemos encontrado en aproximadamente el 85% de los enfermos.

Acerca del valor diagnóstico de las pruebas de laboratorio, quisiera mencionar el hecho bien conocido y publicado por diferentes autores<sup>14, 15, 16, 17, 81, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27</sup> que, por una parte, la negatividad de las pruebas inmunológicas para confirmar la presencia del factor reumatoide<sup>28, 29, 30</sup>, no excluye la posibilidad del diagnóstico de artritis

reumatoide. Según un estudio efectuado por nosotros<sup>31</sup> en el que revisamos a 312 enfermos con diagnóstico evidente de artritis reumatoide, la prueba de Latex, fue positiva en el 82.4%, la prueba de Waaler Rose fue positiva en el 78.6%. Por otra parte, encontramos la prueba de latex positiva en el 12.5% de un grupo de enfermos donde la artritis reumatoide fue excluida con toda seguridad (enfermos no reumáticos o con el diagnóstico de lupus eritematoso generalizado, fiebre reumática o con poliarteritis nodosa<sup>33, 37</sup>.

La positividad de una prueba de Latex, que reporta habitualmente en cruces (+) según la intensidad de la precipitación, debería ser aceptada como factor diagnóstico únicamente a partir de un título determinado y no aceptar como dato positivo la presencia de una cruz, en aquellos casos en que el cuadro clínico sea completamente característico de artritis reumatoide<sup>32</sup>.

Como cuarto grupo de diagnóstico de los enfermos con un proceso articular crónico de tipo artritis reumatoide, se mencionan la "artritis reumatoide posible". Para hacer este diagnóstico, se requiere la presencia de por lo menos dos los siguientes síntomas o datos y la persistencia por lo menos de tres semanas de los síntomas articulares.

1. Rigidez matutina.
2. Sensibilidad o dolor a los movimientos en forma recurrente en la misma articulación o su persistencia de más de 3 semanas (observado por un médico).
3. Observación de hinchazón de una o más articulaciones, o los mismos datos por anamnesis.
4. Nódulos subcutáneos (observados por un médico).
5. Sedimentación globular aumentada o PCR positiva.
6. Iritis.

Este grupo de enfermos, suele ser muy heterogéneo y forzosamente pueden quedar incluidos en el, enfermos no necesariamente reumatoides, por lo cual este grupo prácticamente debe ser eliminado de cualquier estudio o estadística sobre enfermos con artritis reumatoide.

Tomando en consideración que existe un sinnúmero de enfermedades con cuadros clínicos que pueden producir manifestaciones articulares parecidas o, en algunas condiciones, idénticas a las de la artritis reumatoide, el comité encargado de establecer los criterios indispensables para el diagnóstico exacto de la artritis reumatoide tenía que determinar también aquellos casos en los cuales el paciente debía ser excluido del grupo de enfermos de artritis reumatoide, por presentar otras manifestaciones,

síntomas, datos de laboratorio, etc., que indicaran el diagnóstico de otra entidad nosológica. Estas "exclusiones" son las siguientes de acuerdo con el Comité de American Rheumatism Association:

1. Eritema típico de lupus eritematoso generalizado (eritema facial en forma de ala de mariposa con queratosis folicular y áreas de atrofia).

2. Células L. E. en alta concentración (4 ó más células en 2 preparaciones de sangre heparinizada, cuya incubación no debe ser más larga de 2 horas).

3. Evidencia histológica de poliarteritis nudosa con necrosis segmentaria de las arterias e infiltración perivascular de leucocitos y sobre todo de eosinófilos.

4. Debilidad de los músculos del cuello, del tronco y de la faringe o alteraciones persistentes de algunas de las masas musculares (dermatomiositis).

5. Esclerosis general progresiva (no limitada en los dedos).

6. Cuadro clínico característico de fiebre reumática con ataque articular migratorio, especialmente si está acompañado de nódulos subcutáneos o eritema marginatum o corea (el título elevado de A. E. L. por sí solo, no está en contra del diagnóstico de artritis reumatoide).

7. Cuadro clínico característico de gota con ataques dolorosos intermitentes en una o varias articulaciones, con hinchazón y enrojecimiento. Especialmente si responde en forma favorable a la administración de la colchicina.

8. Presencia de tofos. (Una de las más recientes modificaciones aceptadas en el Symposium de 1961 de Roma, es que se consideraron los puntos 7 y 8 bajo un solo número; como cuadro clínico típico de gota).

9. Cuadro clínico característico de artritis infecciosa de origen bacteriano, o viral; con la presencia de un foco de infección o con la asociación evidente a una enfermedad de origen infeccioso; (escalofríos, fiebre ataque articular agudo, etc.), en forma más especial si se encuentra el germen en el líquido sinovial y si hay respuestas favorable a la terapia antibiótica específica.

10. La presencia del bacilo de la tuberculosis en el líquido sinovial o evidencia histológica o clínica de la artritis tuberculosa.

11. Cuadro clínico característico del síndrome de Reiter, con uretritis y conjuntivitis asociadas al ataque articular agudo, de principio migratorio.

12. Cuadro clínico característico del síndrome hombro-mano (ataque articular unilateral) en el hombro y en la mano con hinchazón de la mano, con atrofia y contracturas subsecuentes.

13. Cuadro clínico característico de la "osteoartropatía hipertrófica-pulmonar, "dedos en palillo de tambor" y/o periostitis hipertrófica de la diáfisis de los huesos largos, especialmente en presencia de una lesión pulmonar crónica.

14. Cuadro clínico característico de la neuroartropatía con la condensación y destrucción de los huesos de las articulaciones y con hallazgos neurológicos acompañantes.

15. La presencia del ácido homogentísico en la orina (ocronosis).

16. La evidencia histológica de sarcoidosis o la positividad de la prueba de Kveim.

17. Mieloma múltiple, confirmado con la presencia del aumento de las células plasmáticas en el mielograma, o proteína de Bence Jones en la orina.
18. Lesiones cutáneas características de eritema nodoso.
19. Leucemia o linfoma con las células características en el mielograma, en la sangre periférica o en los tejidos.
20. Agamaglobulinemia.
21. Diagnóstico definitivo de espondiloartritis anquilosante.

Este último punto se agregó en el Simposium de Roma en el año de 1961, como resultado de una serie de discusiones sobre la unidad o la diferencia entre la artritis reumatoide y la entidad antes citada.

Según un grupo de especialistas en la materia, la espondiloartritis anquilosante es sólo una forma de localización especial de la artritis reumatoide, mientras que otro grupo, con argumentos basados en factores epidemiológicos, inmunológicos, así como datos clínicos, defienden el concepto según el cual, es una entidad especial, diferente a la artritis reumatoide.

Nosotros nos inclinamos también hacia la teoría o concepto dualista.

Para hacer el diagnóstico de espondilitis anquilosante, el Simposium sobre Epidemiología del Reumatismo Crónico, de 1961, recomendó un criterio basado en los siguientes síntomas o alteraciones:<sup>10</sup>.

1. Dolor y rigidez dorso-lumbar que no mejoran exclusivamente con el reposo.
2. Dolor y rigidez en la región torácica.
3. Limitación de los movimientos de las vértebras lumbares.
4. Limitación de la expansión torácica.
5. Evidencia de iritis en el presente o en los antecedentes; o secuelas de la misma.
6. Alteraciones radiológicas de ambas articulaciones sacroilíacas típicas de dicha entidad (excluyendo las de la osteoartritis).

El diagnóstico es definitivo si el cuadro de los cinco criterios clínicos están presentes; o si junto a las alteraciones radiológicas típicas (punto 6), se encuentra presente, por lo menos uno de los criterios clínicos.

Si agregamos a estos conceptos el que la espondilitis anquilosante es notablemente más frecuente en los hombres (adultos y jóvenes) y que en las pruebas inmunológicas falta la presencia del factor reumatoide, el diagnóstico de esta enfermedad, en la mayoría de los casos, se hace menos problemático.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Según lo dicho anteriormente, se podría pensar que el diagnóstico de la artritis reumatoide no significa ningún problema en la práctica, conociendo los criterios diagnósticos y las posibles exclusiones.

Se puede decir que no hay otra enfermedad reumática que haya sido más estudiada y analizada y cuyos criterios diagnósticos son los más elaborados; sin embargo, las características de la misma enfermedad, la variabilidad de su curso, el polimorfismo de su cuadro clínico, las consecuencias incalculables del mismo proceso, dificultan muchas veces hacer el diagnóstico y diferenciarla de otros procesos clínicos parecidos, o en un momento dado, idénticos.

Por esta razón, trataremos en las próximas líneas, de dar un panorama muy resumido de las posibilidades y necesidades del diagnóstico diferencial. Dependiendo de la forma en que la artritis reumatoide se presente, con iniciación agudo o crónica, con o sin deformaciones, poli o mono-articular, etc.

Al hacer el diagnóstico diferencial, hay que pensar en diferentes grupos de artropatías con sintomatología similar.

I. Si la *artritis reumatoide* se inicia en forma *aguda*, con fiebre, taquicardia, atacando varias articulaciones, con dolor y flogosis evidente, ataque del estado general, etc., se puede confundir con:

1. Fiebre reumática.
2. Artritis séptica.
3. Lupus eritematoso generalizado.
4. Artritis gotosa aguda.
5. Reumatismo palindrómico.
6. Síndrome de Reiter
7. Artritis psoriásica (forma aguda).
8. Leucemia.
9. Reacciones alérgicas.

I. FIEBRE REUMÁTICA. La forma aguda febril, con iniciación poliarticular, de la artritis reumatoide se puede confundir en la fase inicial con la fiebre reumática<sup>43</sup>, <sup>13</sup>. Sobre todo sucede esto en los niños, en los que habitualmente se presenta la forma juvenil (enfermedad de Still), con mayor número de síntomas generales y con frecuente participación de

las grandes articulaciones como los hombros, los codos, etc., por lo que no es rara la confusión en los primeros días o semanas. En general el curso del proceso es lo que nos permite diferenciarlas; si la poliartritis no es migratoria, si deja secuelas, en forma de deformaciones o engrosamiento de los tejidos blandos; principalmente en las articulaciones pequeñas (interfalángicas, metacarpofalángicas); si el título de las antiestreptolisinas no se encuentra aumentado, o si no hay valvulopatía, son datos para confirmar el diagnóstico de artritis reumatoide. La ausencia de la positividad de las pruebas inmunológicas (Latex, Waaler Rose), la elevación de AEL, la buena respuesta a la terapia con salicilatos o esteroides, naturalmente no excluye la posibilidad de la artritis reumatoide.

2. LA ARTRITIS SÉPTICA, PIÓGENA. En general no representa gran dificultad diagnóstica con la artritis reumatoide, excepto quizá en la fase inicial. Por el mismo estado séptico y febril, los enfermos pueden quejarse en los primeros días de dolor difuso, o localizado en varias articulaciones, pero en unos 2 ó 3 días, el proceso se localiza en una o dos articulaciones. El líquido sinovial purulento (muchas veces con la presencia del germen causante), la respuesta terapéutica deficiente a la administración de salicilatos, pero inmediata y muy favorable a los antibióticos, son datos de suma importancia para hacer el diagnóstico correcto.

3. EL LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO. Con frecuencia se inicia con dolor y flogosis en diferentes articulaciones, principalmente periféricas, acompañada habitualmente con un cuadro febril crónico, con ataque del estado general, síntomas que se encuentran en la fase aguda, de la artritis reumatoide<sup>36, 44</sup>. La positividad de la investigación de células L. E. no es siempre un argumento importante para el diagnóstico de lupus eritematoso generalizado, por que es bien sabido que en 12 a 15% de los casos de artritis reumatoide, la investigación de células L. E. puede resultar positiva<sup>40, 41, 42, 43, 45</sup>. Pero la fiebre alta y mantenida, el ataque visceral (renal, pulmonar o de las serosas) y la anemia hemolítica son hallazgos importantes en favor del diagnóstico de lupus eritematoso generalizado.

4. LA ARTRITIS GOTOSA AGUDA. Puede presentarse también en forma poliarticular, con dolor e inflamación en diferentes articulaciones, acompañada de fiebre, con elevación de la sedimentación globular; pero cono-

ciendo más detalladamente el cuadro agudo de gota y pensando en ello, el diagnóstico diferencial en general no es difícil. La localización, la agudez del dolor, la buena respuesta a la administración de la colchicina, la elevación del nivel del ácido úrico en la sangre y la presencia de cristales de ácido úrico en el líquido sinovial, son datos que pueden confirmar el diagnóstico de gota.

5. EL REUMATISMO PALINDRÓMICO O HIDROPS ARTICULAR INTERMITENTE. Presentan un cuadro clínico evidentemente diferente a la artritis reumatoide aguda, por la duración sumamente corta y por los ataques repetidos, a veces muy frecuentes, con remisiones completas en las articulaciones comprometidas. Sin embargo, no hay que olvidar la observación hecha por varios autores que señalan que el reumatismo palindrómico puede ser síntomas prodromal de una artritis reumatoide incipiente sobre todo en los casos donde la prueba de Latex, desde el principio resulta positiva).

6. EL SÍNDROME DE REITER. Con iniciación aguda y ausencia de uretritis o conjuntivitis, puede parecerse a una artritis reumatoide incipiente aguda.

7. LA ARTRITIS PSORIÁSICA. Tiene una forma aguda, febril, descrita por Robecchi, la que en ausencia de alteraciones cutáneas típicas de psoriasis, por localizarse en las articulaciones interfalángicas, puede ser causante de un diagnóstico erróneo, el que naturalmente durante el curso ulterior del proceso, se corrige con facilidad.

8. LEUCEMIA. Especialmente en los niños, puede causar poliartropatía semejante a la de la artritis reumatoide incipiente, con fiebre, sedimentación globular elevada, etc., pero un estudio hematológico en la sangre periférica y en la médula ósea, hace evidente el diagnóstico.

9. LAS REACCIONES ALÉRGICAS. Por hipersensibilidad, enfermedad del suero y reacción provocada por penicilina o por intolerancia de otros medicamentos, puede provocar poliartrosis del tipo de la artritis reumatoide, pero en la presencia de otras manifestaciones alérgicas como urticaria, edema labial, edema de Quinque, etc., y la evidencia en los antecedentes de la administración de una sustancia que puede actuar como alérgeno, el diagnóstico se hace con bastante facilidad. Hay que tomar en

cuenta que ambos cuadros responden bien a la administración de corticoesteroides, pero los antihistamínicos tienen efecto favorable exclusivamente en los procesos alérgicos (quisiera mencionar que si se trata de una mujer, con reacciones alérgicas frecuentes, con manifestaciones cutáneas, artropatía, fiebre, etc., es prudente descartar la posibilidad de un lupus eritematoso generalizado).

II. LA ARTRITIS REUMATOIDE. Puede tomar un curso *sub-agudo* o *crónico sin causar deformaciones importantes*, únicamente hinchazón en las articulaciones comprometidas, en este caso también se presenta la posibilidad de confundirlas con varios otros procesos articulares muy semejantes, como por ejemplo con:

1. Osteoartritis (enfermedad articular degenerativa).
2. Gota.
3. Lupus eritematoso generalizado.
4. Enfermedad de Reiter.
5. Artritis tuberculosa.
6. Sarcoidosis.
7. Espondiloartritis anquilosante.
8. Artritis psoriásica.
9. Osteoartropatía hipertrófica.
10. Artritis acompañando a colitis ulcerosa.
11. Agamaglobulinemia.

1. OSTEOARTRITIS. (Enfermedad articular degenerativa), constituye muy frecuentemente un problema de diagnóstico diferencial con la artritis reumatoide; sin embargo, tiene características que son definitivamente diferentes a las de la última, principalmente se encuentra en personas de edad más avanzada, con mucha frecuencia obesas, se localiza más frecuentemente en rodillas, articulación coxo-femoral, columna vertebral o articulaciones interfalángicas distales de las manos (nódulos de Heberden); en la hinchazón, participa en forma importante la hipertrofia ósea. La presencia de nódulos de Heberden, el curso lento y benigno, la negatividad de las pruebas inmunológicas para el factor reumatoide, son datos que permiten la diferenciación con la artritis reumatoide. Sin embargo, en algunos casos puede presentarse inflamación de los tejidos periarticulares (ligamentos y tendones) o derrame intraarticular por trauma mecánico, a veces acompañado de elevación ligera de la sedimen-

tación globular. El cuadro responde bien a la administración de salicilatos, pudiendo dar así la impresión de un proceso inflamatorio primario, sin embargo, el curso mismo o las radiografías y las características ya mencionadas, confirman el diagnóstico exacto. Naturalmente, una persona con artritis reumatoide evidente, puede además tener un proceso degenerativo osteoarticular, por la edad o provocado por un factor mecánico, etc.

2. **ARTRITIS GOTOSA.** En ocasiones puede presentarse en forma insidiosa con ligero dolor, persistente y localizado a una o algunas articulaciones o tendones (tendón de Aquiles) con signos discretos de flogosis. Este cuadro no se observa con mucha frecuencia y sí existen antecedentes de ataques con dolor articular muy intenso, de varios días de duración, con intervalos silenciosos entre los ataques, debe sospecharse artritis gotosa; el ácido úrico aumentado en la sangre, la presencia de tofos, la buena respuesta a la administración de la colchicina, son datos que permiten hacer el diagnóstico de gota, diferenciándola de la artritis reumatoide.

3. **LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO.** Como ya hemos mencionado la artropatía de tipo artritis reumatoide es un hallazgo muy frecuente dentro del cuadro de lupus eritematoso generalizado<sup>36, 39</sup> (20 a 30%). Pero el curso de la enfermedad, el ataque visceral muchas veces múltiple y frecuentemente muy grave, el cuadro inmunológico<sup>31, 34, 35, 38</sup>, (células L. E., anticuerpos antinucleares, etc.), pueden resolver el problema del diagnóstico diferencial.

4. **SÍNDROME DE REITER.** En general si el cuadro clínico es completo (artritis, uretritis, conjuntivitis, con o sin diarrea), el diagnóstico se hace con facilidad, pero en la ausencia de algunos de los elementos característicos como la conjuntivitis o la uretritis, la negatividad de la prueba de Latex, y la localización asimétrica del ataque articular, pueden ayudar al diagnóstico, para excluir la posibilidad de artritis reumatoide.

5. **ARTRITIS TUBERCULOSA.** Habitualmente se localiza en una o dos articulaciones y es muy raro que produzca molestias articulares más difusas. El estudio bacteriológico del líquido sinovial, e inoculación al cobayo si es posible una biopsia sinovial, y a veces el cuadro radiológico, proporcionan datos definitivos a favor del diagnóstico de artritis tuberculosa. La negatividad de las pruebas inmunológicas para el factor reuma-

toide y muchas veces la localización del proceso articular, son también datos que permiten diferenciar los dos procesos (y esta diferenciación es sumamente importante sobre todo si se piensa administrar corticoesteroide en forma intraarticular, lo que está definitivamente contraindicado en el caso de artritis tuberculosa).

6. LA SARCOIDOSIS. Puede producir artropatías muy semejantes a la de la artritis reumatoide, con un cuadro radiológico donde también se describen en ocasiones, descalcificaciones circunscritas en forma de sacabocados. Sin embargo, el cuadro clínico es mucho más complejo y en presencia de alteraciones cutáneas o pulmonares típicas de sarcoidosis, el diagnóstico diferencial no representa un verdadero problema. Para confirmar el diagnóstico, la positividad de la prueba de Kveim y la biopsia pulmonar o de ganglios linfáticos (pre-escalénicos) son datos sumamente importantes. Hay que mencionar que la prueba de Latex, resulta positiva con mucha frecuencia, en la sarcoidosis<sup>33</sup>.

7. ESPONDILOARTRITIS ANQUILOSANTE. Anteriormente ya se mencionaron los criterios diagnósticos de la espondiloartritis anquilosante, así como las diferencias en las manifestaciones clínicas y en los hallazgos de laboratorio por lo que no es necesario repetirlas.

8. ARTRITIS PSORIÁSICA. En presencia de lesiones cutáneas típicas de psoriasis, si se encuentra un proceso articular crónico deformante, el diagnóstico no parece ser problemático, si se tiene en cuenta que este proceso articular tiene algunas características peculiares como por ejemplo localizarse principalmente en las articulaciones interfalángicas distales en forma no necesariamente simétrica; ser muchas veces intensamente destructiva, llegando a producir en ocasiones, mutilación o momificación de las últimas falanges. Las alteraciones de las uñas en la psoriasis, también son frecuentes, no hay nódulos subcutáneos, y las pruebas inmunológicas para el factor reumatoide, se encuentran negativas. Naturalmente antes de hacer el diagnóstico definitivo, hay que tomar en cuenta que una persona con artritis reumatoide puede tener también psoriasis y en este caso se trataría de la combinación de los dos procesos: artritis reumatoide y psoriasis.

9. LA OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA. Puede causar dolor en los huesos y las manos, no típicamente articular. Las alteraciones en los dedos

también son en cierta forma diferentes de la artritis reumatoide. En las radiografías se observan principalmente alteraciones periósticas y si se investiga adecuadamente, siempre se encuentra un proceso pulmonar. Sin embargo creo que el diagnóstico diferencial no ofrece gran problema si se piensa también en esta posibilidad ante la presencia de datos sugestivos.

10. LA ARTRITIS ACOMPAÑADA A COLITIS ULCEROSA. Puede localizarse en las articulaciones periféricas y persistir durante varias semanas o meses. En general no deja secuelas, no hay nódulos subcutáneos y las pruebas inmunológicas para el factor reumatoide resultan negativas. En algunas ocasiones se localiza en las articulaciones sacro-ilíacas o en la columna vertebral y dá un cuadro clínico y a veces radiológico muy semejante al de la espondiloartritis anquilosante.

11. EN LA AGAMAGLOBULINEMIA, se describen artropatías del tipo de la artritis reumatoide. Las pruebas de laboratorio e inmunológicas sobre todo la electroforesis, revelan datos importantes para hacer el diagnóstico de agamaglobulinemia<sup>47</sup>.

III. Si la *artritis reumatoide* durante su curso *crónico* provoca *deformaciones más avanzadas* en una o varias articulaciones, hay que diferenciarla entonces de los procesos articulares crónicos y deformantes siguientes:

1. Osteoartritis (enfermedad articular degenerativa).
2. Artritis gotosa crónica.
3. Lupus eritematoso generalizado.
4. Sarcoidosis.

1. OSTEOARTRITIS. (Enfermedad articular degenerativa), ya hemos mencionado algunos puntos importantes para diferenciar los dos procesos, en el capítulo anterior (II-I).

Hablando concretamente de las deformaciones, se encuentra diferencia evidente entre ellas. La deformación provocada por la osteoartritis es dura, rígida, de tipo óseo y afecta solo parte de las articulaciones, mientras que las de la artritis reumatoide son blandas, (tejidos blandos) fluctuantes, fusiformes, etc. Otro punto importante es que mientras la artritis reumatoide produce anquilosis ósea, la osteoartritis no es capaz de ello.

Naturalmente para hacer el diagnóstico diferencial, es importante tomar en cuenta los datos ya mencionados en el capítulo anterior (II-1).

2. **ARTRITIS GOTOSA CRÓNICA.** También puede producir deformaciones parecidas a las de la artritis reumatoide, por ejemplo, en las manos, los dedos fusiformes y hasta desviación cubital. Sin embargo las características de las alteraciones son diferentes. La presencia de tofos de tamaño y localización variable, los antecedentes, el curso del proceso, el ácido úrico aumentado en la sangre y su precipitación en cristales en el líquido sinovial; la buena respuesta a la colchicina; la biopsia de los tofos, revelando depósitos de ácido úrico en los tejidos, etc., así como el mismo sexo del enfermo, son datos suficientes para hacer el diagnóstico firme de gota. El cuadro radiológico no siempre es característico, porque la descalcificación localizada, llama en "sacabocados", muchas veces no se distingue de la de la artritis reumatoide. El proceso gotoso no produce anquilosis ósea.

3. **LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO.** El proceso articular es parecido al de la artritis reumatoide pero habitualmente no produce deformaciones tan avanzadas como las que se pueden ver en la artritis reumatoide. Sobre las posibilidades del diagnóstico diferencial ya hemos hablado en los puntos anteriores (II-3 y II-3).

4. **SARCOIDOSIS.** El proceso articular puede ser muy parecido al de la artritis reumatoide y el cuadro radiológico puede mostrar alteraciones semejantes. De la posibilidad de diferenciar los dos procesos ya hemos hablado arriba. (II-6).

IV. **LA ARTRITIS REUMATOIDE.** Se inicia en ocasiones como *monoartritis*. Esta forma no es frecuente, sin embargo, es necesario mencionar algunos otros procesos por el posible diagnóstico diferencial:

1. Artritis tuberculosa.
2. Artritis traumática.
3. Artritis gotosa.
4. Reumatismo palindrómico. (Hidrops articular intermitente).

1. **ARTRITIS TUBERCULOSA.** Especialmente en personas jóvenes, en presencia de una monoartritis, surge el problema de hacer el diagnóstico

diferencial entre artritis tuberculosa y una forma abortiva o incipiente monoarticular de artritis reumatoide (según Bywaters, no es nada raro que la enfermedad de Still, curse durante mucho tiempo como una única localización articular, entre otras la rodilla). Nosotros también hemos tenido varios casos de este tipo, los que a pesar de la localización monoarticular en la rodilla y la negatividad de las pruebas del factor reumatoide, en su evolución resultaron evidentemente una artritis reumatoide. Sin embargo, el cuadro clínico, la articulación muy hinchada con relativamente poca inflamación y escaso dolor; las pruebas inmunológicas, el estudio del líquido sinovial desde el punto de vista bacteriológico y citológico y la biopsia sinovial (por punción o abierta) proporcionan datos importantes para hacer el diagnóstico seguro de artritis tuberculosa. La diferenciación es sumamente importante sobre todo para el tratamiento (de esteroides locales; o inmovilización con yeso y tratamiento específico si se trata de artritis tuberculosa).

2. ARTRITIS TRAUMÁTICA. Teóricamente la historia de un traumatismo reciente, sería suficiente para hacer el diagnóstico firme de artritis traumática. Pero se han observado casos de procesos articulares crónicos, por ejemplo la misma artritis reumatoide que se inicia después de un traumatismo (en este caso el traumatismo tenía el papel de factor desencadenante). Lo mismo acontece con la gota. El estudio del líquido sinovial, con viscosidad normal, aumento de los eritrocitos en el mismo, ausencia de fiebre y resolución relativamente rápida y favorable, hablan en favor de la artritis traumática y en contra de un proceso articular crónico del tipo de la artritis reumatoide por ejemplo.

3. ARTRITIS GOTOSA. La localización monoarticular de la artritis gotosa es muy frecuente, en cambio en la artritis reumatoide es excepcional, pero cuando se presenta en esta forma, la intensidad del dolor y la flogosis, así como la relativa corta duración; la hinchazón peri o para articular (dorso del pie, talón de Aquiles, etc.) y otros datos ya mencionados (ácido úrico, respuesta a la colchicina, sexo del enfermo, etc.), son suficientes para hacer la diferenciación.

4. REUMATISMO PALINDRÓMICO. HIDROPS ARTICULAR INTERMITENTE. Es habitualmente monoarticular y sobre todo, ataca las rodillas, articulaciones interfalángicas, metacarpofalángicas y codos. Los episodios no

durán más que unas horas o cuanto más, uno o dos días, no dejan secuelas, se repiten con mucha frecuencia y no hay datos de laboratorio ni radiológicos positivos.

#### ENFERMEDAD REUMATOIDE

Ultimamente se habla cada vez más de la *forma extra-articular de la enfermedad reumatoide*, en donde el curso de la enfermedad y sobre todo el cuadro inmunológico es muy sugestivo de artritis reumatoide, sin embargo, no se encuentra ataque articular evidente. En el Simposium de Roma (1961) ya mencionado, se propusieron unos criterios para poder hacer el diagnóstico de enfermedad reumatoide extra-articular<sup>48</sup>.

#### *Criterios obligatorios:*

1. Nódulo reumatoide. Histológicamente típico, en cualquier sitio anatómico.

2. Pruebas serológicas positivas para el factor reumatoide (con cualquier técnica que no dé resultados por arriba del 3%, en personas seguramente no reumáticas).

Si ambos criterios obligatorios están presentes, se puede hacer el diagnóstico en ausencia de otros hallazgos.

Las posibles lesiones reumatoides no articulares son las siguientes:

1. Tenosinovitis o múltiples nódulos quísticos tendinosos.
2. Derrame pleural.
3. Fibrinosis pulmonar<sup>49, 51</sup>.
4. Lesión nodular pulmonar<sup>50, 52, 53, 54</sup>.
5. Pericarditis.
6. Proceso obstructivo arterial en personas jóvenes, menores de 50 años<sup>55</sup>.
7. Linfadenopatía o esplenomegalia, con hallazgo histopatológico inespecífico o con biometría hemática normal o no específica.
8. Escleromalacia.

Estos criterios son exclusivamente proposiciones puestas a la consideración de los expertos para que expresen sus opiniones sobre estas formas de la enfermedad", artritis reumatoide, sin artritis".

Nosotros, en nuestro departamento tenemos varios de estos casos que

pertenecen a esta entidad nosológica (principalmente casos con polisinovitis y múltiples nódulos quísticos tendinosos, histológicamente reumatoides, con Latex intensamente positivo (de acuerdo con las observaciones de varios autores) y cuatro casos de escleromalacia de los cuales en dos, el proceso articular es mínimo, mientras la prueba de Latex resultó intensamente positiva. Lo que llama la atención en estos casos con manifestaciones importantes extra-articulares, es la alta actividad inmunológica, mientras en muchos de ellos, la artropatía es menos importante o casi insignificante.

Me parece muy interesante a la vez que emocionante este tema y estoy seguro de que en los próximos años va a ser un punto importante de investigación y de polémicas en el campo de la reumatología.

#### DIAGNÓSTICO DIFÍCIL

Por último, antes de terminar, creo necesario hablar de algunos casos especiales que también pueden significar dificultad en la práctica diaria para hacer el diagnóstico correcto.

Primero las formas enmascaradas de *artritis reumatoide por tratamiento hormonal*. En los últimos años, los médicos, sobre todo los especialistas, se encuentran cada vez con más frecuencia con enfermos tratados previamente con corticoesteroides, los que muchas veces al llegar al reumatólogo, ya no presentan síntomas típicos objetivos o subjetivos de dicha enfermedad. El diagnóstico, en estos casos, naturalmente queda en duda, porque puede ser que los datos de los antecedentes sean compatibles con artritis reumatoide, sin que en el momento del examen se encuentren signos específicos de ella. Muchas veces hay que actuar en forma un poco brusca pero necesaria para llegar al diagnóstico y esto consiste en la disminución o a veces la suspensión completa del esteroide administrado para provocar en esta forma una exacerbación de la sintomatología articular típica de artritis reumatoide, si efectivamente se trataba de esta enfermedad.

La segunda posibilidad, que no es rara, es la dificultad para llegar al diagnóstico de artritis reumatoide con seguridad, cuando se observa el proceso en la *fase inicial* en la cual ni el cuadro clínico, ni el inmunológico se han establecido en forma completa o típica y cuando efectivamente tenemos que usar la nomenclatura propuesta por Ropes y colaboradores, de las formas de artritis reumatoide *posible* o *probable*, en los

cuales lo único que se puede hacer, es observar la evolución del proceso y muchas veces es nuestra mejor ayuda para establecer el diagnóstico con más seguridad. Por otro lado, puede ofrecerse el problema opuesto, en cuanto a que, ni los antecedentes, ni el cuadro clínico son típicos o sugestivos de una artritis reumatoide, sin embargo, las pruebas inmunológicas para el factor reumatoide, sobre todo la prueba de Latex, resultan positivas. En estos casos también lo único prudente que se puede hacer es seguir un tratamiento no específico, esperar a repetir los exámenes 2 ó 3 meses después, para poder establecer el diagnóstico con mayor seguridad.

Un tercer problema se presenta en ocasiones cuando hay evidencia clínica, de laboratorio, histopatológica, inmunológica, radiológica, etc., de *dos o más procesos reumatológicos* diferentes. No es frecuente, pero tampoco es rara, la *coexistencia* de artritis reumatoide con gota, de artritis reumatoide con lupus, de artritis reumatoide y esclerodermia, de artritis reumatoide con osteoartritis y otras variedades, en estos casos hay que proceder con cautela y tratar siempre de explicar toda la sintomatología bajo un solo diagnóstico; pero si esto no resulta factible, hay que aceptar la posibilidad del diagnóstico complejo que incluye habitualmente dos o más procesos reumáticos diferentes.

En esta forma, creo haber hecho una revisión más o menos compleja de este problema básico en la actividad médica; es decir, cómo llegar al diagnóstico exacto de la artritis reumatoide; lo que a su vez, significa seguridad para el médico en su actitud terapéutica apropiada y seguridad para el paciente en su futuro, tratándose como se trata en este caso, de una enfermedad que muchas veces lleva al enfermo a la invalidez, por un diagnóstico erróneo o por un tratamiento deficiente.

Sobre el tratamiento de las enfermedades reumáticas, se hablará en una comunicación próxima.

#### REFERENCIAS

1. Hollander, J. L.: *Arthritis and allied conditions*. A textbook of Rheumatology Edit.
2. Cobb, Thompson, Rosenbaun, Warren, Merchant.: *On the measurement of prevalence of arthritis and rheumatism from interview date*. J. Am. Dis. 3: 134, 1956.
3. Robles Gil, J.: *Diagnóstico diferencial de la artritis reumatoide*. Gaceta de Ortopedia y Traumatismo. I 2, 186, 1958.
4. Ropes, M. W. Bennett, G. A., Cobb, S., Jacox, R. and Jessar, R. A.: *Proposed diagnostic criteria for rheumatoid arthritis*. Bull. Rheum. Dis. 7: 121, Dec. 1956.

5. Ropes, M. W., Bennett, G. A., Cobb, S., Jacox, R. and Jessar, R. A.: *Proposed diagnostic criteria for rheumatoid arthritis*. Ann. Rheum. Dis. 16: 118, March, 1958.
6. Ropes, M. W. Bennett, G. A., Cobb, S., Jacox. R. and Jessar, R. A.: 1958 *Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis*. Bull. Rheum. Dis. 9: 175, Dec., 1958.
7. Ropes, M. W., Bennett, G. A., Cobb, S., Jacox, R., Jessar; R. A.: 1958 *revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis*. Arthritis & Rheumatism 2: 16, 1959.
8. Cobb, S.: *On classification with respect to rheumatoid disease*. The Epidemiology of Chronic Rheumatismo. Blackwell Scientific Publ. Oxford: 189, 1963.
9. Cobe Merchant, Warren.: *An epidemiologic look at the problem of classification in the field of arthritis*. J. Chem. Dis. 2: 50, 1955.
10. Forestier, J.: *Discussion des Criteres de l'A. R. A. avec références particulieres sur la spndylarthrite ankylosante (ankylosing spondylitis)*. The Epidemiology of Chronic Rheumatism. Blackwell Sciestic Publ. Oxford: 1, 197, 1963.
11. Goslings, J. and Cats, A.: *Assessment of the A. R. A. Criteria for Rheumatoid arthritis in a University Hospital with appendix on Assessment of lateral pressure tenderness*. The Epidemiology of Chronic Rheumatism. Blackwell Scientific, Publ. Oxford: 217, 1963.
12. Kellgren, J. H., Bunim, J. J., Bywaters, E. G. L., Cobb, S. and Forestier J.: *Report of sub-committee considering the A. R. A. criteria for the diagnosis of Chronic Rheumatism*. Blackwell Scientific Publ. Oxford: 217, 1963.
12. K ellgren, J. H., Bunim, J. J., Bywaters, E. G. L., Cobb, S. and Forestier J.: *Report of sub-committee considering the. A. R. A. criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis*. The Epidemiology of Chronic Rheumatism. Blackwell Scientific Publ. Oxford. 1: 292 1963.
13. Coste, F.: *Valeur des Criteres de l' A. R. A. pour le diagnostic entre polyarthrite rhumatoide et Rheumatism articulaire aigu*. The Epidemiology of Chronic Rheumatism. Blackwell Scientific Publ. Oxford: 202, 1963.
14. Rose, B. S., and Whillans, D.: *Agglutination tests in the diagnosis of rheumatic diseases*. New Zeland, M. J. 56:525, Oct., 1957.
15. Schubert, A. F.: *Latex fixation test in rheumatoid arthritis. II Characterization of the Thermolabile inhibitor by serologic study*. New Engl. J. Med. 261: 579, 1959.
16. 16. Ulloa, A. Griff, I. N., S. W., Hayes, M. L., Holley, H. L.: *The use of latex agglutination reaction in the diagnosis of rheumatoid arthritis*. J. Med. Ass. Alab ma 28: 212, 1959.
17. Bloch, K. J.: *Recent modifications in serological tests for rheumatoid arthritis*. Bull. Rheum. Dis. 9: 185, 1959.
18. Bloch, K. J., Buni, J. J.: *Simple rapid diagnostic test for rheumatoid arthritis*. Bentonite flocculation tests. J. A. M. A. 169: 307, 1959.
19. Cecchi, E., Ferraris, F.: *Serological reactions in diagnosis of rheumatoid arthritis*. Acta Rheum. Scand. 5: 136, 1959.

20. Coke, H.: *Experience with British latex suspension for agglutination tests in rheumatoid arthritis.* Ann. Rheu., Dis. 18: 301, 1959.
21. Christian, C. L.: *The possible significance of the rheumatoid factor* Arthritis and Rheumatism, 4: 86, 1961.
22. Del Toro, R. A., Smith, R. T., Kron, K. N., Hermann, I. F., Clappier M. H.: *Bentonite flocculation test in rheumatoid arthritis.* J. A. M. A. 169: 315 1959.
23. Glyn, J. H., Irving, M.: *Laboratory investigations in the diagnostic of rheumatic disease.* Ann. Phys. Med. 5:1, 1959.
24. Holley, H. L.: Ulloa, A., Henry, M., Griffin, S., Johnston, M. L.: *A comparison of the latex fixation whole serum latex fixation euglobulin fraction and bentonite flocculation tests in the laboratory diagnosis of the rheumatoid arthritis.* Amer. J. Med. Sci. 237: 345 1959.
25. Jeffrey, M. R.: *A appraisal of the latex tests for rheumatoid arthritis.* J. Lab. Clin. Med. 54: 525, 1959.
26. Jacox, R. F., Atwater, E. C.: *Significance of the newer diagnostic tests for rheumatoid arthritis,* J. Lancet 79: 557, 1959.
27. Morgan, G.: *Comparative study of the haemagglutination test and a simple latex fixation test for the detection of the rheumatoid factor.* Ann. Rheu., Dis. 18: 322, 1959.
28. Kellgren, J. H., Ball, J.: *Clinical significance of the rheumatoid serum factor.* Brit. Med. J. 1: 523, 1959.
29. Kunkel, H. J.: *The rheumatoid factors.* Arch. Int. Med., 104: 170, 1959.
30. Svarta, N.: *Isolating the rheumatoid factor.* Acta. Rheumat. Scand. 5: 5, 1959.
31. Robles Gil, J., Mintz, G., Katona, G.: *Ideas actuales sobre la autoinmunización en lupus eritematoso diseminado y la artritis reumatoide. Pruebas de laboratorio y su valor diagnóstico.* Alérgico. Vol. VII, No. 4: 219, 1961.
32. Coke, H.: *Laboratory investigations towards the diagnosis of the difficult and early cases of rheumatoid arthritis.* Arch. Inter. Amer. Rheum. 2: 391, 1959.
33. Kunkel, H. G., Simon, H. J., and Fudenberg, H. H.: *Observations concerning serologic reactions to rheumatoid factor in certain patients with sarcoidosis and hyperglobulinemic states.* Arthritis & Rheumatoid 1: 289, 1958.
34. Barton, E. M.: *Abnormal serum proteins as aids in diagnosis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erithematosus.* Med. Clin. North Amer. 43:607, 1959.
35. Black, A., Goldin, M., Foske, R. M., Malmed, L.: *Differentiation between rheumatoid arthritis and systemic lupus erithematosous by sheep cell agglutination tests.* Arthritis Rheum. 2: 99, 1959.
36. Barbier, F. and Goemaere, F.: *Two cases of systemic lupus erythematosus presenting themselves as rheumatoid arthritis, their treatment with Nivaquine.* Acta. Rheum. Scand. 4: 218, 1958.
37. Dresner, E. Trombley, F.: *The latex fixation reaction in non-rheumatic diseases.* New Engl. J. Med. 261: 981, 1959.
38. Ellis, H. A., Felix-Davies, D.: *Serum complement, rheumatoid factor, and other serum proteins in rheumatoid disease and systemic lupus erithematosus.* Ann. Rheum. Dis. 18:215, 1959.

39. Francis, Mc. Coy, Patterson, Freyberg.: *A study of Diss. Lupus Erith. diagnosed in patients formerly considered to have rheumatoid arthritis.* Ann. Rheum. Dis.: 14, 415, 1955.
40. Friedman, I. A., Sieckley, J. F., Pske, R. M., Black, A., Bronsky, D.; Hartz; W. H. Jr. Feldhake, C., Reeder, P. S. and Katz, E. M.: *The L. E. phenomenon in rheumatoid arthritis.* Ann. Int. Med. 46: 1113, June, 1957.
41. Goslings, J.: *Clinical investigation on the L. E. cell phenomenon in patients with a rheumatoid arthritis syndrome.* Acta. Med. Scand. Supp. 341:83, 1958.
42. Kievits, J. H., Goslings, J., Schmit, H. R. E. and Hijmans, W.: *Rheumatoid arthritis and the positive L. E. cell phenomcnon.* Ann. Rheumat. Dis. 15:211. (Sept.), 1956.
43. Naversen, T. C.: *Investigations on the L. E. cell phenomenon in a rheumatic material.* Acta. Rheum. Scand. 3: 22, 1957.
44. Ross, S. W. and Clardy, E. K.: *The L. E. test in patients presenting the clinical picture of rheumatoid arthritis.* South. M. J. 49: 553 (June), 1956.
45. Sigler, J. W., Monto, R. W., Ensign, D. C., Wilson, G. M. Jr., Rebuck; J. W. and Lovell, J. D.: *The incidence of the L. E. cell phenomenon in patients with rheumatoid arthritis, a two year study,* Arthritis & Rheumatism. 1: 115, april, 1958.
46. Waller, M. V., Decker, B., Toone, E. C., Inby, W. R. and Curry N. H.: *Evaluation of the sensitized human cell sensitized sheep cell and the latex agglutination in normal individuals, in patients with rheumatoid arthritis and patients with other diseases.* Arthritis & Rheumatism, 4: 126, 1961.
47. Fudenberg, H. H., German, J. and Kunkel, H. G.: *Occurrence of rheumatoid factor and other globulin abnormalities in the families of patients with agammaglobulinemia.* Arthritis & Rheumatism. in press.
48. *Proposed diagnostic criteria for use in population studies.* The epid. of Chron. Rheum. P. 324. Blackwell Scientific Publ. Oxford, 1963.
49. Caplan, A.: *Certain unusual radiological appearances in the chest of coal miners suffering from rheumatoid arthritis.* Thorax 8: 29, 1953.
50. Ellman, P. and Bell, R. E.: *"Rheumatoid disease", with joint and pulmonary manifestations.* Brit. M. J., 2: 816, 1948.
51. Franklin, E. C., Zucker, F. D. and c. Ewen, C.: *Some observations on patients with interstitial pulmonary fibrosis.* Arch. Interamerican Rheumat. 2: 250, 1959
52. Flatley, F. J.: *Rheumatoid pulmonary disease.* New England J. Med. 261: 1105, 1959.
53. Aronoff, A., Bywaters, E. G. L. and Fearnley, G. R.: *Lung lesions in rheumatoid arthritis.* Brith. M. J., 2: 228, 1955.
54. Bonard, E C. and Vasey, H.: *Pneumopathy in chronic evolutive polyarthritis.* Schweiz, med. Wchnschr., 90: 866, 1960.
55. Bevans, H., Nodell, J., De Martini, F. and Ragan, C.: *The systemic lesions of malignant Rheumatoid arthritis.* Amer. J. ed. 16: 192, 1954.
56. Kersley, G. D., Bishton, R. L.: *Mixed syndromes od systemic. "Rheumatic". Diseases.* Arch. Interamer. Rheumat. 4: 471, 1962.