

## LA INTERPRETACION DEL LABORATORIO CLINICO EN REUMATOLOGIA

Carlos Castresana - Isla \*

### S U M M A R Y

The beginning of Rheumatology as an Internal Medicine subspecialty has a close relationship with 2 advances in the Clinical Laboratory field: discovery of rheumatoid factor, an autoantibody present in sera of most rheumatoid arthritis patients and description of the LE phenomenon in systemic lupus erythematosus patients. Laboratory tests employed by rheumatologists in daily practice are classified in 4 groups:

- 1- General laboratory tests like hemogram, renal function tests, urinary sediment and muscular and hepatic enzymes.
- 2- Acute phase tests, useful in detection of inflammatory response, like erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein, protein electrophoresis, seric immunoglobulins and com-

plement.

3- Laboratory tests named "specific" that in association with clinical facts can be very useful in some rheumatic diseases diagnosis.

4- Synovianalysis or synovial fluid examination, a useful tool for septic arthritis and microcrystal arthropathies diagnosis.

### I N T R O D U C C I O N

Entre los hechos que marcaron el inicio de la Reumatología como subespecialidad de la Medicina Interna, existen dos en el ámbito del Laboratorio Clínico que merece ser destacados: el descubrimiento de un autoanticuerpo que se detectó en la mayoría de los pacientes con artritis reumatoide, que se denominó factor reumatoide (31)

y la descripción del fenómeno LE y de la célula LE en pacientes con lupus eritematoso sistémico (4). De ahí en adelante, el descubrimiento de nuevas técnicas de laboratorio ha contribuido al desarrollo de la especialidad en varios aspectos: mejorando la comprensión de la patogenia de las enfermedades reumáticas, permitiendo un mejor diagnóstico, facilitando la clasificación de las diversas entidades clínicas. y asegurando un mejor seguimiento terapéutico de estos pacientes. El reumatólogo en su práctica diaria, utiliza varios tipos de exámenes que se pueden clasificar con fines didácticos en cuatro grupos:

- 1-Exámenes generales.
- 2-Pruebas inespecíficas que cuantifican el proceso inflamatorio
- 3-Pruebas llamadas "específicas" que asociadas a la clínica, pueden

\* Jefe del Servicio de Reumatología Hospital Dr. Calderón Guardia.

ser muy útiles en el diagnóstico de algunas enfermedades.

4-Sinovianálisis o estudio del líquido sinovial.

### 1- Exámenes generales.

En primer lugar citaremos el hemograma cuyas mayores alteraciones se verán en las enfermedades difusas del tejido conjuntivo. En la artritis reumatoide la anemia es un fenómeno muy frecuente en las fases activas de la enfermedad y tiende a desaparecer cuando esta entra en remisión, generalmente es de tipo normocítico normocrómico, no responde al uso de hemáticos y su causa es multifactorial: disminución en la supervivencia de los eritrocitos, bloqueo de la hematopoyesis por la producción acelerada de inmunoglobulinas y secuestro de las moléculas de ferritina por el sistema monocítico fagocitario(7). En el lupus eritematoso sistémico, 50% de los pacientes presentan anemia normocítica normocrómica con mecanismos de producción semejantes a los que se dan en la artritis reumatoide. Un 15% muestran un cuadro de anemia hemolítica autoinmune, con anticuerpos anti-eritrocito, prueba de Coombs positiva, aumento de reticulocitos y bilirrubina directa aumentada. Este cuadro puede asociarse a la presencia de anticuerpos antifosfolípido en el suero (30). El paciente reumático frecuentemente ingiere antiinflamatorios no esteroides que lesionan la mucosa gástrica, produciendo sangrados digestivos. Esta situación debe sospecharse cuando los niveles de hemoglobina bajan de 9 gr/dl (6). El leucograma se altera en varias conjuntivopatías.

Puede haber leucopenia en el lupus eritematoso (menos de 4500) con linfopenia absoluta (menos de 1500) por la existencia de anticuerpos antilinfocito (30). El síndrome de Sjögren puede cursar también con leucopenia (20), lo mismo que el síndrome de Felty, que es la asociación de artritis reumatoide, esplenomegalia y leucopenia (6).

La leucocitosis es frecuente en la artritis reumatoide activa. La forma sistémica de artritis crónica juvenil o enfermedad de Still se caracteriza por la presencia de grandes leucocitosis que pueden alcanzar la magnitud de reacciones leucemoides (mas de 30000 leucocitos) (6). La presencia de trombocitopenia se da en el lupus eritematoso y puede asociarse a la presencia de anticuerpos antifosfolípido (30). La trombocitosis puede verse en la artritis reumatoide activa y se asocia con niveles aumentados de Interleuquina 6 (37). Un buen número de las enfermedades inmunológicas del tejido conjuntivo se acompañan de compromiso renal, por esa razón los estudios de laboratorio que reflejan alteración renal son de gran importancia en Reumatología. El sedimento urinario se encuentra alterado en enfermedades donde se produce lesión glomerular por depósito de complejos inmunes como el lupus y las vasculitis necrotizantes.. En este grupo de entidades, sobre todo en el lupus se ven sedimentos con muchos elementos anormales que se conocen con el nombre de sedimentos telescopados (35). El aumento de la proteinuria de 24 horas traduce le

sión de la membrana basal glomerular y acompaña a las entidades ya citadas, especialmente al lupus que cursa con frecuencia con la presencia de un síndrome nefrótico(38). El aclaramiento de creatinina constituye un parámetro muy importante para evaluar la función renal en este tipo de pacientes. La urea nitrógeno y la creatinina se elevan en estas enfermedades cuando el riñón se lesiona de manera importante (35). La esclerosis sistémica progresiva cuando compromete al riñón, produce de manera muy rápida retención nitrogenada e insuficiencia renal (23).

El ácido úrico elevado se asocia a la presencia de gota, que es una consecuencia de la hiperuricemia mantenida. Debe señalarse que la hiperuricemia en ausencia de cuadro clínico de gota no es sujeto de tratamiento (12). Existe un grupo de enzimas que comprende a la creatina fosfoquinasa, la aldolasa, la deshidrogenasa láctica y la aspartato aminotransferasa que se elevan de manera importante en la miopatías inflamatorias y que además de ser útiles en el diagnóstico, permiten la evaluación de la respuesta terapéutica en estos pacientes (28) La fracción ósea de la fosfatasa alcalina puede elevarse en la enfermedad de Paget ósea, en la osteomalacia, en la osteoporosis de alto recambio y en las metástasis óseas de tipo blástico. La fracción prostática de la fosfatasa ácida se eleva en las metástasis óseas del adenocarcinoma prostático (6). La aspartato aminotransferasa y la alaninoaminotransferasa se elevan en pacientes con lupus eritematoso

y artritis crónica juvenil que ingieren anti-inflamatorios no esteroides (27). Pueden elevarse también cuando el hígado participa en el proceso inflamatorio, como ocurre en el lupus y en las vasculitis (17). Algunas patologías de origen autoinmune pueden asociarse al contacto con agentes infecciosos principalmente de tipo viral. Así por ejemplo, se han demostrado títulos altos de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B en un grupo de pacientes con poliarteritis nodosa (25). El virus de la hepatitis C se ha relacionado con un grupo de vasculitis que se denominan crioglobulinemias mixtas (1).

## 2- Pruebas inespecíficas que cuantifican el proceso inflamatorio.

En primer lugar están las llamadas pruebas de fase aguda, eritrosedimentación y proteína reactiva que son medidores muy sensibles del proceso inflamatorio. La eritrosedimentación traduce la propiedad que tienen los eritrocitos de apilarse cuando están en suspensión (fenómeno de Rouleaux) y de precipitarse en el suero. Esta propiedad aumenta cuando existen en el suero grandes proteínas asimétricas como el fibrinógeno y las inmunoglobulinas. La presencia de estas proteínas neutraliza la carga negativa que existe en la superficie de la membrana celular del eritrocito y permite su adherencia (19). Este fenómeno medido en una columna de vidrio de 300 mm de longitud y 2,5 mm de diámetro permite cuantificar en mm por unidad de tiempo la velocidad de precipitación de los "rouleaux"

eritrocíticos. El método clásico para medir ese fenómeno, el más sensible y el que tiene aceptación internacional es el de Westergreen, los niveles normales de sedimentación en 1 hora son de 10 a 15 mm. La mayoría de los laboratorios utiliza el método de Wintrobe que se efectúa en el tubo de medir el hematocrito, por ser de mayor facilidad técnica, sin embargo este último procedimiento es poco sensible por lo que dificulta una interpretación correcta de sus resultados (13). La eritrosedimentación se eleva en las enfermedades difusas del tejido conjuntivo, en las artritis por cristales y en la artritis séptica. Esta elevación se produce en niveles superiores a 40 mm/hora y con frecuencia alcanza cifras mayores a lo 60 mm/hora. La presencia de una eritrosedimentación normal prácticamente descarta la existencia de un proceso inflamatorio sistémico. Este examen puede elevarse durante el embarazo y en los pacientes con anemia, las hemoglobinopatías, la ictericia y el uso de heparina disminuyen la eritrosedimentación (13).

La proteína C reactiva es otra prueba de fase aguda que se hace presente durante la inflamación. Tiene la ventaja de que es un índice "cualitativo" de inflamación ya que no existe en el suero normal. Es producida probablemente en el hígado. Sus funciones principales son la activación del complemento y el estímulo de la fagocitosis. Debe su nombre a la capacidad de aglutinar el polisacárido C de la cápsula del neumococo (19). Aparece en procesos inflamatorios co-

mo las enfermedades del tejido conjuntivo, en la artritis reumatoide su presencia se asocia a lesiones articulares destructivas (21). En el lupus eritematoso no aumenta de manera importante y cuando lo hace esto parece ocurrir en presencia de una infección asociada (29). La electroforesis de proteínas es la separación de las proteínas séricas según su desplazamiento en un campo eléctrico. Esto permite separar las globulinas en alfa 1, alfa 2, beta y gammaglobulinas. Las globulinas alfa 2 y gama aumentan en los procesos inflamatorios. En la fiebre reumática la elevación de alfa 2 es el índice más sensible de la persistencia de inflamación (6). En las gamopatías monoclonales como el mieloma múltiple se determinan proteínas anormales que producen un pico alto de base estrecha ligado a la fracción gama o beta que se denomina pico monoclonal (6). La determinación cuantitativa de las inmunoglobulinas plasmáticas puede hacerse por inmunodifusión radial o nefelometría. Las inmunoglobulinas que se miden son A, G y M. Los niveles normales son: inmunoglobulina G 700 a 1500 mg/dl, inmunoglobulina A 100 a 400 mg/dl e inmunoglobulina M 50 a 200 mg/dl (14). Las inmunoglobulinas se elevan de manera global en enfermedades inmunológicas como el lupus eritematoso, las vasculitis y el síndrome de Sjögren (6). En las espondiloartropatías seronegativas como la espondilitis anquilosante (3) y la enfermedad de Reiter (11) puede verse elevación de la inmunoglobulina A. La disminución de los niveles de inmunoglobulina M en el síndrome

de Sjogren puede ser un dato indicador de su transformación en un linfoma (2). El complemento sérico es un conjunto de proteínas que se activan en los procesos inflamatorios. En la práctica diaria se determinan 2 fracciones C3 y C4, también puede establecerse su función hemolítica que mide la actividad total del sistema mediante el llamado CH50 que cuantifica la capacidad de hemolizar el 50% de los eritrocitos que se ponen en contacto con el suero investigado. El complemento disminuye en las fases de actividad del lupus eritematoso, sobre todo en presencia de nefropatía por lo que se usa para cuantificar la actividad inflamatoria de esta enfermedad. Puede disminuir en cuadros de vasculitis producidos por depósito de complejos inmunes (33)

### 3- Pruebas llamadas "específicas".

**Antiestreptolisina O.** El estreptococo hemolítico del grupo A se ha relacionado con el desarrollo de la fiebre reumática. Este micro-organismo produce varias enzimas, entre ellas la estreptolisina O que es muy antigénica y produce títulos altos de anticuerpos en pacientes con infección estreptocócica (en 80% de los casos). La elevación de los títulos de antiestreptolisina O en pacientes con cuadro clínico de fiebre reumática es un dato valioso que ayuda al diagnóstico. Debe señalarse que su elevación en ausencia de un cuadro clínico característico no hace diagnóstico de la enfermedad y solo indica la existencia de una infección estreptocócica reciente, además 20% de los pacientes con fiebre

reumática no elevan títulos del anticuerpo a pesar de presentar la enfermedad. Se consideran positivos títulos mayores de 300 unidades Todd (5).

**Factor Reumatoide.** El factor reumatoide es un autoanticuerpo dirigido contra la fracción cristalizante de la inmunoglobulina G humana. Se encuentra en el suero de 70% de los pacientes con artritis reumatoide, pero no es exclusivo de esta enfermedad, pues se encuentra en otras enfermedades difusas del tejido conjuntivo como el lupus eritematoso sistémico (30%), las miopatías inflamatorias (25%) y el síndrome de Sjögren (80%). En la fibrosis intersticial pulmonar está en 60% de los pacientes y en la endocarditis bacteriana subaguda en 40%. Puede estar presente en mieloma múltiple, tuberculosis, sífilis, lepra y cirrosis. Se detecta en 20% de los individuos seniles. Por eso su positividad no asegura el diagnóstico de artritis reumatoide y necesita correlacionarse con el cuadro clínico. Se determina por métodos de aglutinación usando partículas de poliestireno recubiertas con inmunoglobulina G humana (método de látex) o eritrocitos de carnero recubiertos de inmunoglobulina G de conejo (método de Waaler Rose o por medio de nefelometría. Estos métodos de laboratorio cuantifican los factores reumatoides de tipo inmunoglobulina M (34).

**Anticuerpos antinucleares.** Este tipo de autoanticuerpos fue demostrado inicialmente en pacientes con lupus eritematoso usan, un método citológico que se

conoce con el nombre de célula LE (4). Este método por su laboriosidad y poca sensibilidad se ha abandonado y se le ha sustituido por el método de inmunofluorescencia que es muy sensible y de realización más simple. Los anticuerpos antinucleares están positivos en 95% de los pacientes con lupus eritematoso activo y en 80% de los pacientes con esclerosis sistémica progresiva (esclerodermia), pueden estar presentes en el síndrome de Sjögren (70%), en la artritis reumatoide (30%) y en otras inmunopatías (32). Mediante la inmunofluorescencia se han determinado varios patrones microscópicos: el patrón periférico se relaciona con anticuerpos anti-ADN y se ve sobre todo en lupus con nefropatía o con alto grado de actividad, el patrón homogéneo revela anticuerpos contra el complejo ADN-histona y se ve en lupus poco activo o en lupus inducido por drogas, el patrón moteado se presenta en esclerosis sistémica en la enfermedad mixta del tejido conjuntivo y en el síndrome de Sjögren, el patrón nucleolar se observa en esclerosis sistémica y el patrón anticentrómero en la forma localizada de esclerosis sistémica o síndrome CREST. Los métodos más sensibles para detectar anticuerpos antinucleares son los que utilizan células humanas como sustrato, por ejemplo las células Hep2 (células de carcinoma de laringe) (32) Actualmente por diversos métodos inmunológicos como doble inmunodifusión, ELISA e inmunoblotting se han logrado detectar anticuerpos contra diversos elementos nucleares que se relacionan con diversos síndrome

autoinmunes; así tenemos los anticuerpos anti SS-A/Ro que se encuentran en el síndrome de Sjögren, en el lupus cutáneo subagudo, en el bloqueo AV congénito, en el lupus neonatal y en la leucopenia del lupus y del síndrome de Sjögren; estas entidades se asocian a otro anticuerpo el SS-B/La, este anticuerpo se encuentra también en lupus sin nefropatía (16). Los anticuerpos anti-Sm se encuentran en 25% de los pacientes con lupus y son específicos de esta dolencia, los anticuerpos antiRNP son típicos de la enfermedad mixta del tejido conjuntivo (10). Los anticuerpos contra el ADN de doble cadena se encuentran en 60% de los pacientes con lupus eritematoso, son específicos de la enfermedad y se asocian a nefropatía o a enfermedad muy activa (15). Los anticuerpos antitopoisomerasa I se ven en 15 a 30% de los pacientes con la forma difusa de esclerosis sistémica y se asocian a enfermedad severa (22). Los anticuerpos anti-JO1 se relacionan con polimiositis sobre todo que cursa con fibrosis intersticial pulmonar (26).

Puede apreciarse entonces que la presencia de todos estos anticuerpos antinucleares tiene implicaciones diagnósticas y pronósticas en la evolución de estas enfermedades. Es posible que en los próximos años se describan nuevas especificidades antigénicas en relación a otras patologías. Desde finales de la década de los ochenta se relacionó la presencia de anticuerpos antifosfolípido con una

serie de síndromes clínicos como trombofilia, abortos recurrentes, anemia hemolítica y púrpura trombocitopénica. Estas entidades pueden presentarse de manera aislada como un cuadro primario que se ha denominado síndrome antifosfolípido primario o como una patología asociada a otros procesos autoinmunes, sobre todo al lupus eritematoso (24). Los anticuerpos antifosfolípido se identificaron inicialmente en pacientes con lupus eritematoso como factores que prolongaban los procesos de coagulación, alterando los pasos que dependían de fosfolípidos y se les bautizó como anticoagulantes lúpicos, aunque rápidamente se identificó su papel en los cuadros de trombofilia. La presencia de anticuerpos antifosfolípido puede realizarse en la práctica aislando estos anticoagulantes lúpicos con el empleo de métodos como el tiempo parcial de tromboplastina activado, el tiempo de caolín y la prueba de veneno de víbora diluido de Russell. En los últimos años se han desarrollado métodos enzimáticos (ELISA) para detectar la presencia de anticuerpos anticardiolipina de tipo IgG o IgM que se positivizan en pacientes con el síndrome antifosfolípido (24)

También en la década de los ochenta se estableció la relación entre anticuerpos contra elementos del citoplasma de los neutrófilos y síndromes vasculíticos. Estos anticuerpos se buscan mediante inmunofluorescencia y se denominan anticuerpos anticitoplásmicos (ANCA); se han encontrado dos clases, los ANCA-C con un

patrón de fluorescencia citoplásmico que están dirigidos contra la proteinasa 3 del leucocito y los ANCA-P con un patrón de fluorescencia perinuclear y que reacciona contra la mieloperoxidasa del leucocito. Los ANCA-C se positivizan en pacientes con granulomatosis de Wegener, mientras que los ANCA-P se encuentran en arteritis de Churg-Strauss, poliarteritis microscópica y glomerulonefritis rápidamente progresiva (36). El antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 se encuentra con alta frecuencia en las espondiloartropatías seronegativas, sobre todo en la espondilitis anquilosante, pero también en la enfermedad de Reiter, en las artritis enteropáticas (colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn) y en la artritis psoriásica. Esta relación es más frecuente en poblaciones caucásicas (90% de positividad en espondilitis anquilosante) (18), no siendo tan frecuente en poblaciones mestizas como la de nuestro país, donde encontramos el antígeno en 6.4% de la población normal (8)

#### 4- Sinovianálisis

El sinovianálisis o estudio del líquido sinovial puede ser de gran valor en el diagnóstico de los procesos que se acompañan de efusión articular. El líquido sinovial es un verdadero líquido intersticial y representa un dializado del plasma al cual se agregan sustancias elaboradas por la membrana sinovial, la más abundante de las cuales es el ácido hialurónico, que es responsable por su viscosidad. Si pensamos que el espacio articular y la membrana sinovial son si-

tios de agresión en enfermedades autoinmunes, por depósito de cristales e infecciosas, concluiremos que la facilidad de obtención de este material y los cambios que sufre en los procesos articulares lo convierten en excelente elemento para el diagnóstico de las enfermedades reumáticas. El examen físico del líquido sinovial nos permite establecer su color normal que es el amarillo paja. El líquido de aspecto hemático se observa en artritis traumática y en la sinovitis vilonodular. El color amarillo verdoso se ve en artritis reumatoide, el amarillo castaño en artritis tuberculosa y el blanco lechoso en gota crónica. La transparencia se mide por la posibilidad de leer impresos a través del líquido; el grado de transparencia está en relación inversa con la celularidad; los líquidos más turbios se observan en artritis séptica. La viscosidad está en relación directa con la concentración de ácido hialurónico; en los procesos inflamatorios, el aumento de la permeabilidad capilar en la sinovial provoca aumento en la cantidad de líquido y por ello la concentración relativa de hialuronato disminuye; eso explica que a mayor inflamación, menor viscosidad.

En el examen químico se determina el nivel de proteínas que varía entre 1.2 y 2.5 gr/dl. El aumento de proteínas está en relación directa con la severidad del proceso inflamatorio. La glucosa tiene un diferencial en relación con la glucosa del suero de 10 mg/dl a favor de la glucosa sérica; en la artritis séptica este diferencial aumenta a más de 40 mg/dl. El examen microscópico

incluye 3 aspectos básicos: recuento celular, morfología celular incluyendo recuento diferencial e identificación de cristales. El número de leucocitos en el líquido sinovial es de 200 o menos, de ellos el 25% corresponde a polimorfonucleares. Según el número de leucocitos los líquidos sinoviales pueden dividirse en 3 grupos: grupo I (no inflamatorio) presenta menos de 3000 leucocitos y menos del 25% corresponde a polimorfonucleares; se ve en osteoartritis, artropatía de Charcot, osteocondromatosis y artritis traumática. En el grupo II (inflamatorio) el conteo leucocitario está entre 3000 y 50000 células con polimorfonucleares entre 25 y 75%; este líquido se ve en artritis reumatoide, lupus eritematoso, artritis por cristales y artritis reactivas. El grupo III (purulento) presenta un recuento de 50000 a 200000 con más del 90% de polimorfonucleares y es característico de las artritis infecciosas. Pueden verse además células LE y en pacientes con artritis reactivas la presencia de macrófagos con leucofagocitosis.

La identificación de cristales debe hacerse usando un microscopio de luz polarizada con compensador rojo que permite distinguir dos tipos de cristales con importancia clínica: los cristales de ácido úrico en forma de aguja y con birrefringencia negativa (su color es amarillo cuando están paralelos al eje del compensador y azul cuando están perpendiculares), pueden encontrarse libres en el líquido o como inclusiones en los leucocitos, se presentan en la crisis aguda

de gota y su hallazgo es determinante para el diagnóstico. Los cristales de pirofosfato de calcio se encuentran en pacientes con condrocalcinosis en su forma aguda que se conoce con el nombre de pseudogota. Tienen forma romboidal o rectangular y presentan birrefringencia positiva débil (fenómeno óptico inverso al descrito en la birrefringencia negativa). Cuando se sospecha la presencia de una artritis séptica el líquido debe ser sometido a tinción de gram, cultivo y antibiograma que son de gran importancia para el tratamiento. Ante la sospecha de artritis tuberculosa deberá efectuarse una tinción de Ziehl Nielsen, cultivo y biopsia sinovial (9) El objetivo de esta revisión es el de poner en contacto al médico con el fundamento e interpretación de las diferentes pruebas de laboratorio que son de valor para esclarecer diagnósticos y acompañar la evolución clínica y terapéutica de los pacientes reumáticos. La alta incidencia de enfermedades reumáticas, hace necesario que se mejore la comprensión de esta patología para conseguir una mejor atención de nuestros pacientes.

## RESUMEN

El inicio de la Reumatología como subespecialidad de la Medicina Interna, está marcado por 2 avances en el ámbito del Laboratorio Clínico: el descubrimiento de un autoanticuerpo que se detectó en la mayoría de los pacientes con artritis reumatoide y se denominó factor reumatoide y la descripción

del fenómeno LE en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Los exámenes que utiliza el reumatólogo en la práctica diaria se clasifican en 4 grupos:

- 1- Exámenes generales como el hemograma, las pruebas de función renal, el sedimento urinario y las enzimas musculares y hepáticas.
- 2- Pruebas inespecíficas de fase aguda que cuantifican el proceso inflamatorio como la eritrosedimentación, la proteína reactiva, la electroforesis de proteínas, las inmunoglobulinas séricas y el complemento.
- 3- Pruebas llamadas "específicas" que asociadas a la clínica pueden ser muy útiles en el diagnóstico de algunas enfermedades reumáticas.
- 4- El estudio del líquido sinovial o sinovianálisis es un instrumento de gran utilidad en el diagnóstico de artritis séptica y de las artropatías por microcristales.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Agnello V, Churg RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type TI cryoglobulinemia. *New Engl. J. Med.* 1992; 327: 1490-1495.
- 2- Anaya JM, McGuff HS, Banks PM, Talal N. Clinicopathological factors relating malignant lymphoma with Sjögren Syndrome. *Sem. Arthritis & Rheum.* 1996; 25: 337-346.
- 3- Arnell F. Ankylosing Spondylitis In: Koopman WJ Ed. *Arthritis and Allied Conditions.* 13th Ed. Baltimore. Williams & Wilkins 1996; pp 1197-1208.
- 4- Benedek TG. Historical background of Discoid and Systemic Lupus Erythematosus In: Wallace DJ, Hahn BH Ed. *Dubois" Lupus Erythematosus.* 5th Ed. Baltimore. Williams & Wilkins 1997; pp 3-16
- 5- Bisno AL, Stollerman GH. Streptococcal antibodies in the diagnostic of Rheumatic Fever In: Cohen AS Ed. *Laboratory Diagnostic Procedures in the Rheumatic Diseases.* 2nd Ed. Boston Little Brown Co. 1975; pp 207-273.
- 6- Bonomo I, Coelho S. Laboratorio Clínico Em Reumatologia Em Bonomo I Ed. *Conhecimentos Básicos de Reumatologia 1º Ed.* Rio de Janeiro 1972; pp 205-244.
- 7- Boyle JA, Buchanan WW. Rheumatoid Arteritis clinical manifestations In: Boyle JA, Buchanan WW Ed. *Clinical Rheumatology* 1st Ed. Oxford and Edinburg. Blackwell Scientific Publications 1971. pp 135-166.
- 8- Castresana-Isla CJ, Chaves F. Artritis psoriásica. Un análisis de 55 pacientes. *Rev. Médica de Costa Rica y C.A.* 1995, 96: 69-75.
- 9- Castresana-Isla CJ, Morera R. El sinovianálisis en el diagnóstico de las enfermedades reumáticas. *Tribuna Médica* 1978; 23: 35-37.
- 10- Craft JE. Anti-snRNP antibodies In: Wallace DJ, Hahn BH Ed. *Dubois" Lupus Erythematosus* 5th Ed. Baltimore. Williams & Wilkins 1997; pp 457-470.
- 11- Cush JJ, Lipsky PT. Reiter Syndrome and Reactive Arthritis In: Koopman WJ Ed. *Arthritis and Allied Conditions* 13 Ed. Baltimore. Williams & Wilkins 1996; pp 1209-1227.
- 12- Emerson BT. The management of Gout. *New Engl. J. Med.* 1996;334: 445-451.
- 13- Fischel EE. The Erythrocyte Sedimentation Rate In: Cohen AS Ed. *Laboratory Diagnostic Procedures in the Rheumatic Diseases.* 2nd Ed. Boston. Little Brown Co. 1975; pp 65-81.
- 14- Fleisher TA. Immunological Methods In: Frank MM, Austen KF, Claman HN, Unanue ER. *Samter's Immunological Diseases* 5th Ed. Boston. Little Brown Co. 1994; pp 363-384.
- 15- Hahn BH, Tsao BP. Antibodies to DNA In: Wallace DJ, Hahn BH Ed. *Dubois" Lupus Erythematosus* 5th Ed. Baltimore Williams & Wilkins 1997; pp 407-422.
- 16- Harley JB, Reichlin M. Antibodies to Ro/SS-A and La/SS-B In: Wallace DJ, Hahn BH Ed. *Dubois" Lupus Erythematosus* 5th Ed. Baltimore. Williams & Wilkins 1997; pp 443-455.
- 17- Hoffman EI, Katz WA. The gastrointestinal manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A review of the literature. *Sem. Arthritis & Rheum.* 1980;9: 237-247.
- 18- Khan MA, Khan MK. Diagnostic value of HLA B-27 testing in Ankylosing Spondylitis and Reiter"s Syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1982; 96: 70-76.
- 19- Kushen I. The Acute Phase Reactants In: Kelley WN, Harris CD, Ruddy S, Sledge C. *Textbook of Rheumatology.* 2nd Ed. Philadelphia. W Saunders 1985; pp 653-664.
- 20- Lahita RG. Sjögren Syndrome In: Lahita RG Ed. *Textbook of the Autoimmune Diseases* 1st Ed Philadelphia. Lippincott, Williams & Wilkins 2000; pp 569-572.
- 21- Larsen A. The relation of radiographic changes to serum acute phase proteins and Rheumatoid Factor in 206 patients with Rheumatoid Arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 1988; 17: 123-129.
- 22- Le Roy EC, Lomeo R. The spectrum of Scleroderma (I) *Hospital Practice* 1989; 24: 33-42.
- 23- Le Roy EC, Lomeo R. The spectrum of Scleroderma (TI) *Hospital Practice* 1989; 24: 65-84
- 24- Levine JS, Warebranch D, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 752-761.
- 25- Michalak T. Immune complexes of Hepatitis B surface antigen in the pathogenesis of Periarteritis Nodosa. A study of seven necropsy cases. *Amer. J. Pathol.* 1978; 90: 619-632.
- 26- Miller FW. Pathogenesis In: Plitz PH moderator. *Current concepts in the Idiopathic Inflammatory Myopathies: Polymyositis, Dermatomyositis and related disorders.* *Ann. Intern. Med.* 1989; 111: 143-157.
- 27- Nishihara KK, Furst DE. Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs In Koopman WJ Ed. *Arthritis and Allied Conditions* 13th Ed. Baltimore. Williams & Wilkins 1996; pp 611-654.
- 28- Pearson CM, Nirmal CK. Serum enzymes In Cohen AS. Ed. *Laboratory Procedures in the Rheumatic Diseases.* 2nd Ed. Boston Little Brown Co. 1975; pp 309-322.
- 29- Pepys MB, Lanham JG, DeBeer FC. Reactive C Protein in Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Rheum. Dis.* 1982; 8: 91-103.
- 30- Quismorio FR. Hematological and lymphoid abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus In: Wallace DJ, Hahn BH. Ed. *Dubois" Lupus Erythematosus.* 5th Ed. Baltimore. Williams & Wilkins 1997, pp 793-816.
- 31- Regan C. The history of the Rheumatoid Factor. *Arthritis Rheum.* 1961;4: 571-573.
- 32- Reichlin M, Harley JB. Antinuclear Antibodies: and overview In: Wallace DJ, Hahn BH. Ed. *Dubois" Lupus Erythematosus* 5th Ed. Baltimore. Williams & Wilkins 1997; pp 397-405.
- 33- Ruddy sS, Austen KF. Complement and its components In: Cohen AS. Ed. *Laboratory Diagnostic Procedures in the Rheumatic Diseases* 2nd Ed. Boston. Little Brown Co. 1975, pp 131-158.
- 34- Schroheloher RE, Louis-Bridges S, Koopman WJ. Rheumatoid Factor In: Koopman WJ. Ed. *Arthritis and Allied Conditions* 13th Ed. Baltimore. Williams & Wilkins 1996; pp 1109-1130.
- 35- Wallace DJ, Hahn BH, Klippel JH. Lupus Nephritis In: Wallace DJ, Hahn BH. Ed. *Dubois" Lupus Erythematosus* 5th Ed. Baltimore. Williams & Wilkins 1997, pp 1053-1055.
- 36- Wiik AS. Clinical use of serological tests for antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Rheum. Dis. Clin. N. Amer.* 2001; 27: 799-813.
- 37- Wilder RL. Interleukin 6 in autoimmune and inflammatory diseases pp 130-132 In: Papanicolaou DA, moderator. *The pathophysiologic roles of interleukin 6 in human disease.* *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 123-127.
- 38- Wilson CB, Tang VV. Immunological Renal Diseases In: Frank MM, Austen KF, Claman HN, Unanue ER Ed. *Samter's Immunological Diseases* 5th Ed. Boston. Little Brown Co. 1994, pp 1033-1060.