

Características clínicas de la artritis familiar en España. Estudio de 73 familias

Alejandro Balsa, Dora Pascual-Salcedo^a, Tomás Tinturé^b,
María Victoria Irigoyen^c, Carlos Rodríguez-Lozano^d, Manuel Rodríguez^e,
Juan Gijón, y el Consorcio Español para la Artritis Reumatoide (CEAR)
y el European Consortium for Rheumatoid Arthritis Familiar (ECRAF)*

Servicio de Reumatología. ^aSección de Inmunología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

^bServicio de Reumatología. Hospital General de Navarra. ^cServicio de Reumatología.

Hospital Carlos Haya. Málaga. ^dServicio de Reumatología. Hospital Nuestra Señora del Pino.

Gran Canaria. ^eSección de Reumatología. Hospital Cristal Piñor. Orense.

OBJETIVO: Describir las características y la homogeneidad de la enfermedad en familias españolas con más de un caso de artritis reumatoide (AR).

PACIENTES Y MÉTODOS: Se ha identificado 73 familias con dos o más hermanos con AR. En el estudio clínico sólo se han considerado 149 hermanos que forman en total 79 parejas (3 familias con 3 hermanos y 70 con 2 hermanos). Se recogieron mediante un cuestionario las características demográficas, clínicas y radiológicas.

RESULTADOS: Las características clínicas de la enfermedad fueron similares a la AR esporádica con una gran frecuencia de enfermedad en mujeres (78%), con factor reumatoide (FR) positivo (86%), erosiones (89%) y manifestaciones extrarticulares en el 25% de los casos. La variable que más influyó en la gravedad de la enfermedad fue el tiempo de evolución. La concordancia entre los hermanos en la edad y año de comienzo, así como en el resto de características clínicas, no fue mayor de lo esperado.

CONCLUSIÓN: Los factores más importantes en el desencadenamiento de la AR parecen ser los ambientales. Las características de la enfermedad familiar en España no parecen ser diferentes de la AR esporádica, existiendo diferencias entre los hermanos que pueden ser debidas a la heterogeneidad genética y ambiental que la han desencadenado y a la diferencia en el tiempo de evolución entre ellos.

Palabras clave: Factores genéticos; Artritis reumatoide; Factores ambientales.

Clinical characteristics of familial rheumatoid arthritis in Spain.
A study of 73 families

OBJECTIVE: To describe clinical characteristics and the homogeneity of disease expression between involved members in multicase Spanish rheumatoid arthritis (RA) families.

PATIENTS AND METHODS: 73 families with two or more siblings with RA were found, with a total of 149 patients distributed in 79 pairs (70 sib pairs and 3 sib trios). Demographic, clinical and radiological characteristics were recorded in a standard questionnaire.

RESULTS: Clinical characteristics were similar to those of sporadic RA with a high frequency of women (78%), positive rheumatoid factor (RF) (86%), erosions (89%) and a 25% of the patients having extraarticular disease. The most important variable in disease severity was disease duration. The concordance between family members of the same age and calendar year of disease onset, and the pattern of disease expression, was not higher than expected, showing that the disease is heterogenic.

CONCLUSION: Environmental factors seem to be more important in RA susceptibility. Clinical characteristics of familial RA in Spain do not seem to be different from sporadic RA, although differences were found in disease expression within families that may be due to variation of genetic or environmental factors, responsible for the susceptibility and disease duration.

Med Clin (Barc) 2000; 114: 3-6

*Estudio financiado por el programa BIOMED BMH4-CT96-1616 de la Unión Europea. Los miembros de la CEAR aparecen relacionados al final del artículo.

Correspondencia: Dr. A. Balsa.
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz.
P.º de la Castellana, 241. 28046 Madrid.

Recibido el 4-2-1999; aceptado para su publicación el 22-4-1999

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad reumática inflamatoria crónica, en la que un estímulo ambiental, todavía desconocido, actúa junto con un número limitado de genes en su inicio y cronificación. La influencia genética en la AR está basada en la existencia de agregación familiar con mayor concordancia de la enfermedad en gemelos monozigotos (MZ) que en dizigotos (DZ)¹, y la de los factores ambientales, donde la concordancia en gemelos MZ es sólo del 15%². Mediante la relación entre la concordancia de gemelos MZ/DZ, se sugiere que en la AR intervienen al menos 3 o 4 genes³, estimándose que entre la mitad y un tercio del componente genético radica en el sistema mayor de histocompatibilidad o antígenos HLA⁴, que es hasta ahora la única asociación conocida, a pesar de que su papel en la patogenia de la AR es todavía incierto⁵.

La AR es una enfermedad clínicamente muy heterogénea, conociéndose poco la contribución relativa de los factores genéticos y ambientales en su inicio y en las manifestaciones clínicas. La identificación de los genes responsables de la susceptibilidad a padecer la AR ha sido difícil hasta hace unos años, debido primero a la importancia de la asociación con el HLA, que ha oscurecido la participación de otros genes, y luego a la falta de la tecnología tanto genética como de biología molecular para su estudio. Recientemente, el desarrollo de la tecnología de los microsatélites ha permitido realizar mapas genéticos, habiéndose utilizado con éxito en enfermedades similares a la AR, como la diabetes tipo 1⁶. Para ello es necesario disponer de un gran número de familias con al menos 2 hermanos afectados, para comprobar la segregación de los marcadores entre los individuos de la familia, así como la transmisión desde los padres a los hijos enfermos mediante diferentes métodos de epidemiología genética⁷.

En este artículo se describen 73 familias con dos o más hermanos con AR encontrados en España, que han sido utilizadas para la búsqueda de los genes responsa-

bles de la susceptibilidad a la enfermedad. Se han estudiado sus características clínicas y analíticas y la homogeneidad de la enfermedad dentro de la familia. También se han recogido 53 familias con AR sin hermanos afectados (o esporádicas), que han sido igualmente recogidas para estudiar la segregación de marcadores genéticos de padres a hijos afectados.

Pacientes y métodos

La búsqueda y recogida de familias con más de un hermano con AR se realizó desde abril de 1996 hasta junio de 1998, por contacto directo con todos los reumatólogos miembros de la Sociedad Española de Reumatología, por carta, por medio de carteles alusivos en las unidades de reumatología de los hospitales y a través de una campaña en los medios de comunicación dirigida al público en general, en la que se proporcionó un número de teléfono gratuito para el contacto. Para verificar el diagnóstico, se exigió una prueba documental o informe clínico y se descartaron todos los pacientes que no eran controlados en unidades de reumatología. En los casos en los que los pacientes no podían trasladarse a la consulta de uno de los autores (AB), se contactó directamente con el reumatólogo responsable de su tratamiento para solicitar su colaboración. Se localizaron en total 108 familias de las que sólo 73 pudieron incluirse debido a la negativa a colaborar por parte de algún familiar, al fallecimiento de alguno durante el período de recogida, a la imposibilidad para la extracción de sangre o a la negativa del médico responsable del seguimiento de alguno de los pacientes. En las familias que aceptaron, además de los 2 hermanos afectados, se intentó recoger muestras de sangre de hermanos sanos y de sus padres si era posible. No existió un límite numérico en la recogida de familias. Mientras se realizaba esta campaña, y contactando con los mismos reumatólogos que habían colaborado en el estudio familiar, se seleccionaron familias de pacientes con AR cuyos padres vivieran ambos (tuvieran o no la enfermedad) y sin que hubiera otro hermano afectado, o de al menos uno de los padres y 3 hermanos, para reconstruir el genotipo del progenitor ausente y comprobar la segregación de los marcadores de los padres a los hijos enfermos mediante el test del desequilibrio de transmisión⁷. En todas las familias se intentó además contar con un hermano sano si era posible. Mediante este método es suficiente disponer de 50 familias, por lo que una vez reunidas 53, finalizó la recogida.

Los datos clínicos de los pacientes fueron recogidos de la historia clínica por el médico responsable del paciente o el que realizó la entrevista, conteniendo variables tales como: datos demográficos (sexo, año de nacimiento, año de comienzo de los síntomas de la enfermedad), positividad del factor reumatoide en al menos una determinación según el rango del laboratorio que efectuaba la determinación, presencia de deformidades clínicas evidentes en manos, antecedentes o presencia actual de manifestaciones extrarticulares como síntomas de síndrome seco subjetivo, nódulos reumatoides subcutáneos, pericarditis o vasculitis (leucocitoclástica o de mediano vaso), necesidad de cirugía articular y la existencia o no de erosiones, interpretadas como rotura de la cortical ósea en la última radiología de manos y, si era posible, número de criterios para el diagnóstico de la AR del American College of Rheumatology (ACR) que cumplieran los pacientes⁸, y datos referentes al tratamiento, como necesidad de glucocorticoides durante más de 3 meses y número y tipo de tratamientos inductores de remisión que se habían utilizado. La edad de comienzo y el tiempo de evolución se extrajeron de la diferencia entre el año de comienzo de los síntomas y el año de nacimiento, y de la diferencia entre el año de recogida del cuestionario y el año de comienzo de los síntomas, respectivamente. A todas las personas se les realizó una extracción de sangre; el ADN se extrajo por medio de procedimientos habituales que se han utilizado para el análisis genético.

Los datos se han analizado mediante el programa estadístico SPSSPC. La comparación entre variables cualitativas se realizó mediante el test de la χ^2 y las variables cuantitativas mediante la t de Student. Las correlaciones entre variables cuantitativas, y cuantitativas y ordinales se realizaron mediante el test de correlación de Pearson y Spearman, respectivamente. Para comparar la edad y el año de comienzo dentro de la misma familia se utilizó la t de Student con datos pareados y se estudió su relación determinando el coeficiente de correlación intraclass. La concordancia entre los hermanos de las variables cualitativas se realizó mediante tablas de contingencia en las que los resultados concordantes se referían tanto a la presencia como a la ausencia de las manifestaciones en los dos hermanos y se analizó la relación mediante el test de kappa, ya que la χ^2 es insuficiente para demostrar una desviación de la distribución esperada.

En las familias con 3 hermanos afectados la división de cada una en 3 parejas puede influir en el resultado del análisis de las variables cualitativas, ya que cualquiera que sea el valor, al menos 2 individuos del trío deben ser concordantes. El análisis de estas variables se realizó tanto incluyendo como excluyendo estos casos, sin que existieran diferencias estadísticas, por lo que se han incluido en el estudio general. Para evitar los sesgos producidos por la diferente evolución de la enfermedad, en el estudio de la concordancia clínica se han excluido los casos que afectaban a otras generaciones.

Resultados

En las 73 familias con 2 o más hermanos afectados se extrajo sangre a 184 personas, 70 con 2 hermanos y 3 con 3 hermanos con AR. Tenían artritis de carácter crónico 152 personas (83%): 149 hermanos y 2 madres padecían AR, y un hermano una artritis crónica juvenil. Se estudiaron también 32 familiares de primer grado sanos (30 hermanos, un padre y una madre). En el estudio clínico sólo se han considerado los 149 hermanos con AR que forman en total 79 parejas (3 familias con 3 hermanos forman 9 parejas y 70 con 2 hermanos).

En las 53 familias sin hermanos afectados, se extrajo sangre a 208 personas: 92 padres y el resto hijos, de los que 53 tenían AR. En estas familias sólo se valoró la enfermedad en el hijo afectado. Las características demográficas de los pacientes se resumen en la **tabla 1**. En la AR familiar, la mayoría de los pacientes

fueron mujeres con factor reumatoide positivo y una cuarta parte tenía nódulos reumatoides. Las manifestaciones extraarticulares más severas, como la vasculitis o el pulmón reumatoide, fueron muy poco frecuentes y no hubo ningún caso de pericarditis o neuritis. En 3 pacientes sólo había erosiones en las radiografías de los pies, por lo que la enfermedad se consideró erosiva pero no se cuantificó el número de erosiones. En 13 pacientes (8%) no se recogió la existencia de erosiones por lo que no fueron incluidos en el estudio radiológico.

Para relacionar los resultados de los análisis genéticos que se están realizando actualmente con las características de la enfermedad familiar, se investigó la relación de las variables entre sí, con el objetivo principal de valorar la gravedad de la enfermedad. El factor reumatoide positivo se relacionó con la presencia de nódulos ($p = 0,05$) y con el tratamiento con glucocorticoides ($p = 0,05$), pero no con otras variables como las deformidades, el sexo, el tiempo de evolución, las manifestaciones extraarticulares, la cirugía articular o la presencia de enfermedad erosiva, aunque sí había más erosiones cuando la enfermedad era seropositiva: 6,8 (5,6) frente a 3,5 (4,5) ($p = 0,01$).

La cirugía articular se relacionó con la presencia de deformaciones articulares ($p = 0,0001$), la enfermedad erosiva ($p = 0,001$) y el número de tratamientos inductores de remisión utilizados ($p = 0,03$), pero no con el sexo o la presencia del factor reumatoide. Sin embargo, el sexo no se relacionó con ninguna de las variables estudiadas. Por último, aunque las AR que empezaron antes de los 45 años tenían mayor tiempo de evolución (18,8 [17,5] frente a 9,4 [6] años [$p = 0,001$]), no tuvieron un mayor porcentaje de enfermedad erosiva, número de erosiones u otras manifestaciones clínicas o analíticas.

La variable que más influyó en las características clínicas y en la gravedad de la

TABLA 1

Características clínicas y demográficas de los pacientes con artritis reumatoide

	Artritis reumatoide familiar	Artritis reumatoide esporádica
Número	149	53
Sexo femenino	116 (78%)	47 (88%)
Edad inicio (años)	45 (12)	31 (10)
Evolución (años)	14 (13)	7 (6)
Factor reumatoide positivo	127 (86%)	48 (90%)
Presencia de deformidades	93 (63%)	15 (28%)
Síndrome de Sjögren subjetivo	55 (37%)	7 (13%)
Nódulos reumatoides	37 (25%)	7 (13%)
Vasculitis	4 (3%)	2 (4%)
Pulmón reumatoide	1 (1%)	0
Número de tratamientos inductores de remisión	2,1 (1,1)	1,3 (1,5)
Tratamiento con glucocorticoides	117 (79%)	25 (47%)
Enfermedad erosiva	120 (89%)*	46 (86%)
Número de erosiones	6,3 (5,5)*	3,5 (2,7)
Cirugía articular	37 (25%)	5 (9%)

*Sobre 135 enfermos en los que hay datos. \bar{X} (DE).

enfermedad fue el tiempo de evolución, que fue significativamente mayor en los pacientes con deformidades (16,8 [10,2] frente a 6,7 [6,4] años, $p = 0,0001$), cirugía articular (19,5 [10,8] frente a 10,8 [9], $p = 0,0001$), presencia de enfermedad erosiva (13,9 [10,7] frente a 5,6 [3,9], $p = 0,003$), nódulos (16,9 [11,5] frente a 11,7 [9,4], $p = 0,006$), síndrome seco subjetivo (17,5 [11,3] frente a 10,4 [8,5], $p = 0,0001$), tratamiento con glucocorticoides (14,3 [10,7] frente a 8,5 [6,1], $p = 0,004$), número de erosiones ($r = 0,52$, $p = 0,0001$) y de tratamientos inductores de remisión ($r = 0,51$, $p = 0,0001$), mientras que no se relacionó con la presencia del factor reumatoide ni con el sexo.

La AR esporádica había comenzado a edad más temprana que la familiar (31 [10] frente a 45 [12] años, $p = 0,0003$) y tenía menor tiempo de evolución (7 [6] frente a 14 [13] años, $p = 0,000001$); dado que, como se ha demostrado anteriormente, el tiempo de evolución es el principal factor que influye en la gravedad de la enfermedad, estas 2 poblaciones no son comparables entre sí. Para estudiar las características de la AR dentro de la familia se comparó la concordancia de las manifestaciones entre los dos hermanos. Como se describe en la **tabla 2**, la enfermedad tuvo una edad y año de comienzo, un número de erosiones y un número de tratamientos similar en los 2 hermanos, pero la media de la diferencia y el rango son muy elevados, lo cual sugiere que la enfermedad no es clínicamente homogénea. En la **tabla 3** se describe la concordancia de otras variables clínicas y analíticas que, a pesar de ser muy elevada, no es en ningún

caso superior a lo que podría esperarse por azar, siendo el índice kappa siempre inferior a 0,45, lo que significa que la enfermedad no es similar entre los 2 hermanos afectados.

Discusión

La agregación familiar es común en muchas enfermedades multifactoriales y se debe a la existencia de influencias genéticas, ambientales o a combinaciones de ambas. La AR es una enfermedad autoinmune incluida en este grupo, en la que todavía no se conocen los estímulos ambientales y sólo parcialmente la contribución genética, de la cual entre la mitad y un tercio radica en el sistema HLA⁴, que es hasta ahora prácticamente el único grupo de genes conocido.

Existe una gran diferencia en la frecuencia de agregación familiar de la AR según se originen los datos en estudios de pacientes de unidades de reumatología o en estudios epidemiológicos poblacionales. En pacientes atendidos en unidades de reumatología, la concordancia de la enfermedad en familiares de primer grado es del 10%^{9,10} y del 4% en estudios fuera del ámbito hospitalario^{4,11}, oscilando el riesgo de padecer la enfermedad en los familiares de primer grado, desde 1,2 hasta 10¹². Estos datos no hacen más que reflejar uno de los mayores problemas a la hora de estudiar los factores etiológicos de la AR, que es la gran heterogeneidad de la enfermedad¹³. Es un hecho que la enfermedad definida como AR es en realidad un síndrome, en el que se realiza el diagnóstico según la presencia de manifestaciones fenotípicas, que a pesar de ser similares se pueden originar

por estímulos antigénicos o bases genéticas diferentes (o sólo parcialmente coincidentes), que pueden dificultar tanto el estudio de los factores genéticos como de los ambientales¹⁴.

Se ha propuesto que la AR familiar y la esporádica son dos entidades inmunogenéticamente diferentes, con mayor riesgo de enfermedad familiar en los casos más graves⁴. Esto no ha podido ser comprobado por otros autores, que no han encontrado diferencias en las características clínicas, biológicas o de HLA entre ellas^{15,16}. Esto permite extrapolar la información obtenida de los casos familiares a los esporádicos.

Los factores genéticos, como sucede con los genes del complejo HLA, influyen tanto en la gravedad de la enfermedad¹⁷ como en la susceptibilidad, ya que la prevalencia de la AR varía con la frecuencia del HLA con el epítipo reumatoide en la población de origen^{18,19}. La identificación de nuevos genes y su relación con los del HLA y las manifestaciones clínicas nos puede ayudar a responder a estos interrogantes.

Existen pocos datos que describan las características clínicas de la AR en España, por lo que no se pueden comparar nuestros pacientes con formas esporádicas. La población de AR esporádica incluida en este estudio fue seleccionada por la necesidad de estudiar también a sus dos padres, de ahí que tenga una edad de comienzo y una duración del seguimiento menor que la AR familiar, lo que no permite una comparación entre ambas. Se ha demostrado que los factores que más influyen en la gravedad de la AR son la existencia del HLA con el epítipo reumatoide²⁰, el FR¹⁶ y el tiempo de evolución²¹. Estos dos últimos factores son muy elevados en los pacientes con AR familiar, por lo que a pesar de descripciones en las que se afirma que la AR en España es una enfermedad más benigna que en el norte de Europa²², no es de extrañar la frecuencia de enfermedad erosiva y de enfermedad extraarticular.

Sólo 2 manifestaciones clínicas en la AR familiar no se relacionaron con el tiempo de evolución, el sexo y la presencia del FR, que son las más similares entre los 2 grupos de pacientes. Siendo la AR una enfermedad que aparece fundamentalmente en el sexo femenino⁹, el riesgo de desarrollar una enfermedad familiar es mayor si el paciente y el familiar son ambos mujeres, transmitiéndose con mayor riesgo a la segunda generación si el paciente es la madre y no el padre²³.

Un método para averiguar la importancia relativa de los factores genéticos y los ambientales en la susceptibilidad de una enfermedad es comparar la edad y el año de comienzo en parejas de hermanos. Una enfermedad principalmente genética

TABLA 2

Características clínicas en los dos hermanos afectados

	Primer hermano	Segundo hermano	Coefficiente de correlación intraclass	Media de la diferencia	Intervalo de la diferencia	P
Edad inicio (años)	45 (14)	45 (11)	0,41	11 (8,2)	0-37	NS
Año de inicio de la AR	1984 (10)	1983 (10)	0,10	10 (9,7)	0-39	NS
Número de tratamientos inductores de remisión	2,2 (1,2)	2,1 (0,9)	0,17	1,09 (0,91)	0-4	NS
Número de erosiones	6,2 (6,0)	64 (5,0)	0,39	4,9 (4,0)	0-15	NS

NS (DE).

TABLA 3

Concordancia de las características clínicas en 79 parejas de hermanos

	Número de familias con características concordantes	Porcentaje	Kappa	p
Sexo	54	68	0,08	NS
Factor reumatoide	68	87	0,29	NS
Nódulos reumatoideos	56	71	0,28	NS
Síndrome de Sjögren	43	54	0,04	NS
Deformidades	52	66	0,27	NS
Erosiones*	59	83	0,26	NS
Tratamiento con glucocorticoides	54	68	0,09	NS
Cirugía articular	50	63	0,02	NS

*Sobre 71 parejas en las que se han contabilizado.

aparecerá a una edad similar, mientras que una enfermedad principalmente ambiental aparecerá a edades diferentes y cerca de un año cronológico determinado si el estímulo desencadenante es el mismo. En enfermedades como el lupus eritematoso y la diabetes tipo 1, el comienzo de la enfermedad en hermanos tiene una relación más próxima al año cronológico que a la edad de los pacientes, lo que sugiere que son factores ambientales compartidos los desencadenantes primarios de la enfermedad^{24,25}. En nuestro estudio, y en otro similar²⁶, las diferencias en la edad y el año de comienzo entre las parejas de hermanos con AR son notables (alrededor de 10 años), lo que sugiere que son los factores ambientales los más importantes y que éstos son diferentes entre los 2 hermanos. El comienzo de la enfermedad en la edad adulta y la baja agregación familiar de la enfermedad^{2,27} apoyan también que la influencia genética es relativamente menos importante que la ambiental.

La presencia de características clínicas no muy homogéneas entre hermanos, a pesar de concordancias que en muchos casos superan el 65%, ya ha sido descrito anteriormente²⁸, y puede ser debido a diferencias en los factores ambientales y genéticos, ya que, como sucede con los genes del sistema HLA, los diferentes factores responsables pueden influir en las características clínicas de la enfermedad³ y en la diferente evolución.

En conclusión, la AR familiar en España debe compartir unas bases genéticas todavía poco conocidas, pero son los estímulos ambientales los más importantes en su desarrollo. Las características clínicas de la AR familiar no parecen ser muy diferentes de la AR esporádica, existiendo diferencias en las manifestaciones entre los hermanos que pueden ser debidas a la heterogeneidad genética y ambiental que la han desencadenado y a la diferencia en el tiempo de evolución entre ellos.

Agradecimiento

Agradecemos a Rosario Madero su ayuda en el análisis de los datos.

Consorcio Español para la Artritis Reumatoide (CEAR): J. Alegre, Burgos; L. Altuzarra, Valla-

dolid; B. Álvarez Lario, Burgos; E. Amigo, Lugo; A. Balsa (coordinador), Madrid; J. Beltrán Fabregat, Castellón; J. Cabezas, La Rioja; J. Calvo Alen, Torrelavega (Cantabria); J.C. Cobeta, Teruel; A. Cruz, Leganés (Madrid); N. Chozas, Cádiz; A. Escolá, Barcelona; J. Fernández Campillo, Orihuela (Alicante); A. Fernández Nebro, Málaga; J.L. Ferreira Seoane, Vigo (Pontevedra); M. Gelman, Manresa (Barcelona); T. González, Madrid; J. González Domínguez, Córdoba; J. Graña, La Coruña; M.A. Gutiérrez, Don Benito (Badajoz); C. Hernández, Madrid; J. Ibáñez, Vigo (Pontevedra); M.V. Irigoyen, Málaga; M. Jiménez Palot, Ávila; M. Larrosa, Sabadell (Barcelona); E. Loza, Pamplona (Navarra); L. Matarranz, Granada; J. Medina, Soria; A. Mera, Santiago (La Coruña); E. de Miguel, Madrid; T. Navío, Madrid; R. Noguera, Alicante; C. Ossorio, El Escorial (Madrid); L. Pantoja, Ponferrada (León); D. Pascual-Salcedo, Madrid; C. Pérez De Ayala, Madrid; J. Rey, Toledo; M. Rodríguez, Orense; C. Rodríguez Lozano, Las Palmas; R. Roselló, Huesca; J. Salaberri, Huelva; R. Sanmarti, Barcelona; M. Tenorio, Ceuta; T. Tinturé, Pamplona; J. Tornero, Guadalajara; E. Ucar, Bilbao; M. Utrilla, Almería, y J. Vidal, Guadalajara.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Thymann G. Polyarthritis in twins. *Acta Genet (Basel)* 1957; 7: 148-149.
- Silman AJ, MacGregor AJ, Holligan S, Carthy D, Farhan A, Ollier WER. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 903-907.
- Winchester R. The molecular basis of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Adv Immunol* 1994; 56: 389-466.
- Deighton CM, Walker DJ, Griffiths ID, Roberts DF. The contribution of HLA to rheumatoid arthritis. *Clin Genet* 1989; 36: 178-182.
- Ollier WER, Worthington J. Horizons in rheumatoid arthritis genetics. *J Rheumatol* 1997; 24: 193.
- Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, Copeman JB, Cordell HJ, Pritchard LE et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature (Lond)* 1994; 371: 130-136.
- Marlow A, John S, Hajeer AH, Ollier WER, Silman AJ, Worthington J. The sensitivity of different analytical methods to detect disease susceptibility genes in rheumatoid arthritis sibling pair analysis. *J Rheumatol* 1997; 24: 208-211.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DA, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
- Deighton CM, Wentzel J, Cavanagh G, Roberts DF, Walker DJ. Contribution of inherited factors to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 182-185.
- Wolfe F, Kleinheksel SM, Khan MF. Prevalence of familial occurrence in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988; 27 (Supl): 150-152.
- Jones MA, Silman AJ, Whiting S, Barret EM, Symmons DPM. Occurrence of rheumatoid arthritis is not increased in the first degree relatives of a population-based inception cohort of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 89-93.
- Ollier WE, MacGregor A. Genetic epidemiology of rheumatoid disease. *Br Med Bull* 1995; 51: 267-285.
- Pincus T, Callahan LF. How many types of patients meet classification criteria for rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 1994; 21: 1385-1389.
- Silman AJ. Problems complicating the genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 194-196.
- Deighton CM, Walker DJ. What factors distinguish probands from multicase rheumatoid arthritis same sex sibships from sporadic disease? *J Rheumatol* 1992; 19: 237-241.
- Wolfe EF, Kleinheksel SM, Khan MF. Familial vs sporadic rheumatoid arthritis: a of the demographic and clinical characteristics of 956 patients. *J Rheumatol* 1988; 15: 400-404.
- Salmon M, Wordsworth P, Emery P, Tunn E, Bacon PA, Bell JL. The association of HLA-DRB alleles with self-limiting and persistent forms of early symmetrical polyarthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 628-630.
- Silman AJ, Ollier WER, Holligan S, Birrell F, Adebo A, Asuzu MC et al. Absence of rheumatoid arthritis in a rural Nigerian population. *J Rheumatol* 1993; 20: 618-622.
- Nelson JL, Boyer G, Templin D, Lanier A, Barrington R, Nisperos B et al. HLA antigens in Tlingit Indians with rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1992; 40: 57-63.
- Reveille JD. The genetic contribution to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 187-200.
- Pincus T. Assessment of long-term outcomes of rheumatoid arthritis. How choices of measures and study designs may lead to apparently different conclusions. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 619-654.
- Ronda E, Ruiz MT, Pascual E, Gibson T. Differences between Spanish and British patients in the severity of rheumatoid arthritis [carta]. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 147-148.
- Koumantaki Y, Giziaki E, Linos A, Kontomerkos A, Kakkamanis P, Vaiopoulos G et al. Family history as a risk factor for rheumatoid arthritis: a case control study. *J Rheumatol* 1997; 24: 1522-1526.
- Kaplan D. The onset of disease in twins and siblings with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1984; 11: 648-652.
- Gamble DR. An epidemiological study of childhood diabetes. *Diabetologia* 1980; 19: 341-344.
- Sanders PA, Grennan DM. Age and year of onset differences in siblings with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 128-130.
- Deighton CM, Walker DJ. The familial nature of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 62-65.
- Silman AJ, Ollier WER, Currey HLF. Failure to find disease similarity in sibling pairs with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 135-138.