

Revisión

REUMATISMO PALINDRÓMICO

Sonia Cabrera-Villalba¹, Raimon Sanmartí²

¹ Departamento de Reumatología, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, Paraguay

² Unidad de Artritis, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic de Barcelona, España

RESUMEN

Fecha de envío

29/03/2015

Fecha de aprobación

15/04/2015

Palabras claves

Reumatismo palindrómico, artritis reumatoide, anticuerpos anti-peptidos cíclicos citrulinados

El Reumatismo palindrómico (RP) se caracteriza por episodios de artritis recurrente, generalmente monoarticular, de duración promedio 24-48 horas. Un número significativo de casos evoluciona a una enfermedad reumática crónica, en especial a una artritis reumatoide (AR). Existe una controversia en relación a si el RP es una entidad por sí misma o una forma abortiva o preclínica de AR. Se ha demostrado la elevada frecuencia de anticuerpos anti peptidos cíclicos citrulinados (ACPA), los biomarcadores más específicos de la AR, en pacientes con RP, lo que fortalece aún mas el vínculo con la AR. Además, aunque el factor reumatoide y los ACPA positivos son factores predictores de progresión de RP a AR, un número significativo de pacientes no evolucionan a AR después de un seguimiento a largo plazo. Por este motivo existe un renovado interés en la determinación de los factores de riesgo a fin de determinar que pacientes evolucionarán y cuales no, lo que tendría implicancias importantes en la práctica clínica, pues dichos pacientes necesitarán sin duda un seguimiento más estrecho y una estrategia terapéutica más precoz y diferenciada. En esta revisión se analizan exhaustivamente los aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos, pronósticos y terapéuticos del RP.

PALINDROMIC RHEUMATISM

ABSTRACT

Keywords

palindromic rheumatism, rheumatoid arthritis, anticitrullinated peptide/proteins antibody

Palindromic rheumatism (PR) is characterized by acute, usually monoarticular, arthritis occurring intermittently and lasting for a few days (mean 24- 48 hours). A significant number of patients with PR develop chronic rheumatic disease, especially rheumatoid arthritis (RA). There remains controversy as to whether PR is a disease entity in itself, or just a preclinical or abortive form of RA. Recently, a high frequency of anticitrullinated peptide/protein antibodies (ACPA), the most specific biomarkers of RA, have been found in serum from PR patients, further strengthening the link with RA. However, although rheumatoid factor and ACPA positivity are predictors of progression to RA in PR, a significant number of patients with these autoantibodies do not develop RA after a long follow-up. So there is a renewed interest in determining risk factors to determine which patients will progress and which not, which would have important implications for clinical practice, since such patients definitely need closer monitoring and therapeutic strategy earlier and differentiated. This review exhaustively analyzes epidemiological, clinical, diagnostic, prognostic

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
soniacab09@gmail.com
(S. Cabrera-Villalba)

INTRODUCCIÓN

El término “palindrómico” deriva de las raíces griegas *palin dromein* que significa

que vuelve, que se repite. Es una entidad observada por primera vez en 1928 por

Philip Hench, quien posteriormente en 1944 junto a Rosenberg describieron los primeros 34 casos¹ y lo denominaron Reumatismo Palindrómico (RP), cuya manifestación clínica más destacada la constituyen los múltiples accesos, recidivantes de dolor e inflamación de articulaciones y tejidos adyacentes.

Es una entidad que a pesar de tener un cuadro clínico bien definido, es poco conocida fuera de la comunidad reumatólogica. Existen pocos estudios de prevalencia. Algunas series señalan una relación de 1/20 con respecto a la artritis reumatoide (AR)², aunque datos epidemiológicos recientes procedentes de Canadá ponen de manifiesto que la incidencia es de 1 caso de RP por cada 1.8 pacientes con AR³. Puede afectar a ambos sexos, con predominio de mujeres en algunas de las series^{4,5}, con una edad media de presentación alrededor de los 40 años.

Etiología

Por el tipo de inicio brusco del ataque, se pensó en una causa alérgica, aunque esto no se ha demostrado en los pacientes ni en sus familiares. También se pensó en una base infecciosa, pero todos los cultivos resultaron negativos¹. Se ha estudiado la posibilidad de que los ataques de RP estarían relacionados con el déficit del inhibidor de la C1 esterasa, con la activación del complemento, o con la presencia de inmuno-complejos circulantes, pero sin éxito^{6,7}, por lo que la etiología continua siendo desconocida. La inspección del interior de la articulación durante los brotes no ha revelado destrucción del cartílago, formación de panus, ni tendencia a la proliferación vellosa del revestimiento sinovial.

Factores genéticos

Los primeros estudios con el *HLA-DRB1* no demostraron relación con el RP, aunque éstos fueron realizados con pocos pacientes^{8,11}. Posteriormente Maksymowich y colaboradores estudiaron la distribución del *HLA-DRB1*, demostrando una elevada prevalencia del epítopo compartido (EC) en pacientes con RP (65%) respecto al grupo control (39%) y similar al grupo de AR (77%). El incremento de la frecuencia del EC estaba debido al aumento de los alelos DRB1-0401 y 0404 y no al DRB1-01¹². Se ha comunicado una elevada prevalencia del *HLA-DRB1-0803* en pacientes coreanos con RP¹³; mientras que un grupo en Taiwán ha encontrado una relación entre RP y mutaciones en el receptor de la super familia 1 A del factor de necrosis tumoral alfa (*TNFRSF1A*)¹⁴. En un estudio multi-

céntrico español se describió una inesperada elevada frecuencia de algunas mutaciones del gen de la fiebre mediterránea familiar (FMF) en pacientes con RP, casi de forma exclusiva en los casos de pacientes ACPA negativos (12.3%), sin que estos pacientes reúnan los criterios clásicos de FMF⁽¹⁵⁾.

Cuadro clínico

El RP se caracteriza por la presencia de episodios repentinos, irregularmente recurrentes de dolor, tumefacción y/o eritema que afectan tanto a las articulaciones como a las estructuras adyacentes. La tumefacción es un rasgo fundamental, de hecho se puede poner en duda el diagnóstico si los ataques son meramente dolorosos.

Puede afectar a cualquier articulación, aunque existe una cierta predilección por las articulaciones de las manos. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son: metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP), muñecas, rodillas, y hombros^{5,16,17}. Los ataques o crisis suelen ser generalmente mono-articulares y hasta en un 30% de los casos pueden afectar estructuras periarticulares¹⁸. Se inician de forma brusca, el dolor puede ser desde leve a muy intenso¹. Otra característica del RP es su variabilidad, los ataques duran desde horas a una semana, aunque típicamente entre 24-72 horas. La frecuencia va desde una vez al año a cada día, siendo éste uno de los factores que determinará la necesidad de tratamiento. No suelen presentar afectación del estado general¹⁸. Remiten de forma espontánea, estando el paciente totalmente asintomático entre las crisis. Durante los ataques pueden presentar placas eritematosas, elevadas, dolorosas, que aparecen y desaparecen súbitamente y tienen una duración similar a los ataques⁵, además pueden presentar nódulos intradérmicos o subcutáneos, los cuales suelen aparecer paralelamente al cuadro articular¹⁹.

Laboratorio

Los reactantes de fase aguda VSG (eritrosedimentación) y PCR (proteína C reactiva) pueden estar aumentados durante la crisis o justo después de los episodios, pero muy raramente entre los ataques^{1,6,20 21}. No se observan variaciones en el hemograma ni alteraciones bioquímicas²⁰. El factor reumatoide (FR) puede ser positivo en un 30-60% de los casos^{22, 23}. La presencia del FR predispone a un mayor riesgo de desarrollar AR, así como a una mayor gravedad de los ataques¹⁸. Los anticuerpos antinucleares (ANA) pueden ser posi-

tivos, hasta en un 30% de los casos^{11,24}. Los anticuerpos anti péptidos cílicos citrulinados son positivos en el 50% o más de los pacientes de los pacientes, característicamente a concentraciones elevadas^{4,24,25}.

Criterios diagnósticos

El diagnóstico del RP es básicamente clínico, se han descrito algunos criterios diagnósticos como los de Pasero, Hannonen y Guerne^{2,5,18} (Tabla 1).

Tabla 1 Criterios diagnósticos de RP

Pasero y Barbieri 1986²
1. Historia de episodios breves, recurrentes de monoartritis.
2. Observación directa de un ataque por un médico.
3. Más de 5 ataques en los últimos 2 años.
4. 3 o mas articulaciones afectadas en diferentes ataques.
5. Radiografías normales, FR negativo, reactantes de fase aguda normales.
6. Exclusión de otras causas de artritis recurrente.

Hannonen 1987¹⁸
1. Ataques recurrentes de inicio súbito mono/poliarticulares o para-articulares q duran algunas horas hasta 1 semana.
2. Verificación de por lo menos un brote por un médico.
3. Siguientes brotes en por lo menos 3 articulaciones diferentes.
4. Exclusión de otras causas de artritis.

Guerne y Weisman 1992⁵
1. Historia de 6 m de episodios recurrentes de monoartritis o raramente poliartritis y/o inflamación de tejidos blandos.
2. Observación directa de un ataque por un médico.
3. 3 o mas articulaciones afectadas en diferentes ataques.
4. Ausencia de erosiones radiológicas.
5. Exclusión de otras causas de artritis.

En estos criterios se pone énfasis en que se debe descartar otras causas de artritis intermitentes o recurrentes, especialmente artritis por microcristales, síndromes autoinflamatorios y artritis asociadas a enfermedades intestinales.

Diagnóstico Diferencial

En la tabla 2 se presentan los diferentes cuadros que pueden cursar con artritis intermitentes y obligan a un diagnóstico diferencial con el RP. Y en la tabla

3 se exponen algunos datos presentes en pacientes con sospecha de RP que según nuestro criterio deben alertar al clínico sobre la posibilidad de otros diagnósticos²⁶.

Imágenes en el RP

Como originalmente se ha descrito, las radiografías no muestran imágenes de destrucción articular (erosiones) en los pacientes con RP, incluso en aquellos pacientes con una gran frecuencia de crisis agudas, incluso más de 100 episodios¹. Chen y colaboradores estudiaron con ecografía, durante el episodio agudo a 84 pacientes con RP, apreciaron cambios sugestivos de sinovitis activa sólo en el 36% de los casos, encontraron un mayor porcentaje de sinovitis en los pacientes seropositivos (CCP y FR)⁽²⁷⁾. La primera evidencia de estudio por RMN en el RP fue el de un paciente evaluado en la fase aguda, donde los autores describen los hallazgos como la presencia de pannus e incluso erosiones óseas⁽²⁸⁾. El grupo español evaluó mediante ultrasonografía pacientes con RP en fase asintomática, donde sólo 4 pacientes (7.4%) cumplían criterios de sinovitis activa (HS≥2 + PD), confirmándose la naturaleza intermitente del proceso⁽²⁵⁾.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DEL REUMATISMO PALINDRÓMICO

Clásicamente el curso evolutivo del RP puede seguir tres patrones: a) remisión clínica de los brotes; b) persistencia de los ataques; c) evolución a una enfermedad del tejido conectivo (incluso en más del 50% de los casos), siendo la AR la más frecuente. El periodo de latencia va de semanas a más de 20 años, aunque se ha comprobado que en los primeros años de evolución de los síntomas, el riesgo es mucho mayor²⁹.

En una revisión de RP se analizaron datos de 9 estudios (653 pacientes): el 48% de pacientes continuaban como RP persistente, 33% evolucionaron a artritis crónica, 4% evolucionaron a otras enfermedades reumáticas y 15% estaban en remisión prolongada⁶. El espectro de enfermedades reumáticas además de la AR abarca: LES, Espondiloartropatías, Enfermedad de Wegener, Síndrome de Sjögren, APs³⁰, Esclerosis Sistémica, Síndrome Antifosfolipídico, Enfermedad de Behcet y Polimialgia Reumática entre otros^{5,6}. Sanmartí et al describieron en un estudio de seguimiento de hasta 12 años que solo el 33.8 % evolucionó a una enfermedad reumática crónica (22% a AR)⁴.

Tabla 2 Diagnósticos diferenciales del RP²⁶

Patología	Patrón articular	Duración	Características Clínicas	Síntomas sistémicos	Analítica
Artritis microcristalina: Gota	Monoarticular 1º MTF (70%)	Días	Cristales en LA Historia familiar	Pueden estar presentes	Acido Úrico ↑
Artritis microcristalina: Cristales de Pirofosfato Cálcico	Mono/oligoarticular	Pueden durar semanas	Cristales en LA Lesiones radiográficas típicas: condrocalcinosis	Pueden estar presentes	No específica
Artritis reactiva	Mono/oligoarticular Asimétrica Predominio EI	Semanas a meses	Historia de infecciones (diarrea/uretritis)	Afectación ocular frecuente	HLA-B 27+ (60-80% en las formas axiales)
Artritis asociada a EII (enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa)	Mono/oligoarticular Asimétrica Grandes articulaciones (EI) Esqueleto axial (30%)	Días-meses	10% artritis precede a enteritis Curso paralelo a la enfermedad	Diarréa, dolor abdominal	HLA-B27+ (50-75% en las formas axiales)
Enfermedad de Whipple	Mono/oligoarticular Grandes articulaciones (EI) Esqueleto axial 20%	Días	Infección multisistémica Síntomas articulares preceden al diagnóstico meses/años	Síntomas abdominales: dolor, diarrea, malabsorción Fiebre, adenopatías.	Gránulos PAS + en macrófagos (<i>Tropheryma whipplei</i>) HLA-B 27+ (28%)
Enfermedad de Behcet	Mono/oligoarticular Asimétrica Grandes articulaciones	Días-semanas	Variaciones étnicas	Úlceras recurrentes (oral/genital), folliculitis, eritema nodoso, uveítis. Afectación del SNC	HLA-B 51 + (10-80%)
Sarcoidosis	Oligo/poliarticular Simétrica	Semanas	Posibilidad de lesiones óseas destructivas.	Adenopatías hiliares bilaterales, infiltrados pulmonares, lesiones cutáneas y oculares	ECA ↑ 60%
Fiebre Mediterránea Familiar	Monoarticular Grandes articulaciones (EI)	Horas/días (6-96 hs)	Historia familiar Inicio en la infancia 5% artritis crónica	Fiebre, dolor abdominal, serositis, proteinuria Complicación amiloidosis	Gen MEFV
TRAPS	Artralgias de grandes articulaciones (artritis poco frecuente)	Días/ Semanas	Inicio infancia Autosómico dominante	Fiebre, mialgias, dolor abdominal, serositis, conjuntivitis.	Mutación del gen receptor TNF-1α
HIDS	Grandes articulaciones (EI)	Días	Inicio infancia Autosómico recesivo	Fiebre, diarrea linfadenopatías, rash cutáneo, úlceras orales y genitales	Mutación de la mevalonato kinasa (MVK) IgD↑, IgA↑
Enfermedad Celiaca	Oligo/poliartritis Asimétrica Predominio EI Esqueleto axial 8%	Semanas	Artritis asimétrica no erosiva	Molestias abdominales (diarreas, malabsorción dolor abdominal, pérdida de peso)	Ac anti-transglutaminasa + Datos de malabsorción
Hidartrosis intermitente	Mono/oligoarticular (predilección rodillas)	Días	Ausencia de rubor, calor, dolor Intervalos regulares	No	No específica Portadores de gen MEFV
Policondritis recidivante	Oligo/poliarticular Asimétrica	Días/ Semanas	Afectan estructuras cartilaginosas	Afectación oftálmica, cutánea, vascular	Ninguna
Hiperlipemia tipo II-IV	Oligoarticular Pequeñas y grandes articulaciones	Días/mes	Hiperlipemia, xantomas	Fiebre ocasional Líquido sinovial no inflamatorio	Ninguna
Angioedema Hereditario	Periarticular con edema	Días	Tumefacción indolora Afecta a la cara	Dolor abdominal ocasional	Déficit del inhibidor C1 esterasa (85%)
Artritis de Lyme	Mono/oligoarticular	Semanas/ meses	Antecedente de picadura de garrapata	Eritema migratorio	Serología específica
Sinovitis alérgica-eosinofílica	Oligo/poliarticular	Semanas	Historia de alergias o parasitosis	Eosinofilia en líquido sinovial (>10%)	IgE↑

MTF: metatarsofalángica, LA: líquido articular, EI: enfermedad inflamatoria intestinal, EI: extremidades inferiores, ECA: enzima convertidora de angiotensina, TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor del TNF, TNF α : factor de necrosis tumoral alfa, HIDS: Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia D, Ig: Inmunoglobulina, MEFV: fiebre mediterránea

No existen muchos estudios de comparación entre pacientes con RP ACPA positivos y negativos, en un estudio iraní se describe que los pacientes con RP ACPA positivo tienen una mayor edad, menor duración de los ataques y menor duración de la enfermedad²¹. En un estudio reciente español, encontraron que los pacientes ACPA positivo eran más jóvenes, con ataques de menor duración (≤ 72 hs) y con menor duración de enfermedad, en comparación con los ACPA negativos²⁵.

Uno de los aspectos más interesantes y a la vez más intrigantes de esta entidad es el desconocimiento de los factores que condicionan la evolución a cronicidad y especialmente al desarrollo de AR. La presencia de dichos factores que pudieran orientar hacia el riesgo de evolución nos permitiría identificar de forma más precoz a estos pacientes y sobre todo poder iniciar un tratamiento más específico. La frecuencia de los episodios (más de un episodio por mes) podría ser un factor de riesgo de evolución a AR¹¹.

Tabla 3 Datos clínicos y analíticos que deberían alertar a los médicos de otros posibles diagnósticos en pacientes con sospecha de RP²⁶

1. Duración de los brotes más de una semana
2. Presencia de fiebre
3. Brotes oligo/poliarticulares
4. Elevación de reactantes de fase aguda (especialmente en la fase asintomática)
5. Ausencia de autoanticuerpos (FR y/o ACPA)
6. Presencia de síntomas sugestivos de otras entidades como: lesiones cutáneas, síntomas intestinales, serositis, entre otros

En un estudio, con 127 pacientes, un grupo canadiense demostró que el sexo femenino, la presencia del FR, la afectación de pequeñas articulaciones, en especial IFP y la edad avanzada al inicio de la enfermedad presentaban un riesgo aumentado de evolución a una enfermedad del tejido conjuntivo¹⁷. En otro estudio, del mismo grupo demostraron que la homocigosis del EC era factor de riesgo de progresión a AR, independientemente del FR¹². Russell y colaboradores señalan que la presencia de los ACPA en el primer año del diagnóstico de RP se relaciona con una elevada probabilidad de evolución a AR con una sensibilidad del 83% y especificidad del 68% y valor predictivo positivo del 71%²⁴. Situación también demostrada en otros estudio³¹. En cambio Sanmartí et al demostraron que la presencia del factor reumatoide y una menor duración de los síntomas se asocia a un mayor riesgo de evolución a AR. En este estudio los pacientes ACPA positivos también mostraron mayor tendencia

a la progresión a AR respecto a los negativos (29.7% vs 14.7%) aunque la diferencia no fue significativa. La mayor duración de los síntomas en los pacientes analizados en este estudio, que representarían un sesgo de selección, en comparación al estudio e Russell et al²⁴ podrían explicar las diferencias observadas. No obstante este estudio pone de manifiesto que un número significativo de pacientes con RP y ACPA positivos, muchas veces a concentraciones elevadas, no acaban desarrollando una AR incluso después de varios años de seguimiento⁴.

Existe mucha controversia en la bibliografía reumatológica si en realidad el RP es una entidad separada de la AR, una expresión incompleta (abortada) de la misma o una forma preclínica de la enfermedad. La evidencia reciente de que los pacientes con RP presentan un perfil inmunogenético e immunológico (FR y sobre todo ACPA) superponible a la AR, reforzaría la idea de que estamos frente a un síndrome que estaría incluido dentro del espectro clínico de la AR.

TRATAMIENTO

Se han utilizado diferentes tipos de fármacos, con resultados inconsistentes, ninguna de las intervenciones han sido sometidas a ensayos clínicos controlados, debido a la relativa poca frecuencia de la enfermedad⁵, a sus características clínicas (crisis autolimitadas) y el relativo poco conocimiento sobre los factores predictivos de evolución a AR.

Durante las crisis se pueden utilizar los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), en un estudio israelí, dos tercios de los casos presentó alivio de las crisis con estos fármacos³². Los glucocorticoides también han sido utilizados con cierta mejoría durante los episodios agudos³³. En aquellos casos que presentan un aumento de la frecuencia de los ataques, o que presenten factores de riesgo, se considera la utilización de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), la mayoría de los mismos son utilizados empíricamente, fundamentalmente por su similitud con la AR.

Los tratamientos más utilizados han sido las sales de oro y los antimaláricos. En series antiguas con sales de oro parenterales se observó una buena respuesta en casi el 60% de los casos³⁴, especialmente en los RP seropositivos. La respuesta a los antimaláricos varía en diferentes estudios del 15¹¹ al 80%³⁵. En un estudio retrospectivo de 113 pacientes con RP, en el cual 62 pacientes fueron tratados con antimaláricos, comparado con un grupo control no tratado, el 39% del grupo sin antimaláricos evolucionó a una artritis persistente,

frente a un 32% del grupo tratado, la diferencia no fue significativa. Sin embargo, al analizar el tiempo de evolución a enfermedad crónica, si encontraron diferencias entre ambos grupos (162 meses en el grupo tratado versus 56 meses en los no tratados). Los autores concluyen que el tratamiento con antimaláricos más que evitar la progresión a AR, retrasarían la evolución a cronicidad, siendo éste un tratamiento seguro en la mayoría de los casos, con pocos efectos adversos²³. Hasta el momento no se han publicado estudios con leflunomida, metotrexato (MTX), o fármacos biológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hench PS, Rosenberg EF. Palindromic Rheumatism. A new often recurring disease of joints (arthritis, peri-arthritis) apparently producing no articular residues. Report of thirty-four cases, its relationship to „angioneural arthrosis“, allergic rheumatism“ and rheumatoid arthritis. *Arch Inter Med.* 1944;73:293-321.
2. Pasero G, Barbieri P. Palindromic rheumatism: you just have to think about it! *Clin Exp Rheumatol* 1986;4(3):197-9.
3. Powell A, Davis P, Jones N, Russell AS. Palindromic rheumatism is a common disease: comparison of new-onset palindromic rheumatism compared to new-onset rheumatoid arthritis in a 2-year cohort of patients. *J Rheumatol* 2008;35(6):992-4.
4. Sanmarti R, Cabrera-Villalba S, Gomez-Puerta JA, Ruiz-Esquide V, Hernandez MV, Salvador G, et al. Palindromic rheumatism with positive anticitrullinated peptide/protein antibodies is not synonymous with rheumatoid arthritis. A longterm followup study. *J Rheumatol* 2012;39(10):1929-33.
5. Guerne PA, Weisman MH. Palindromic rheumatism: part of or apart from the spectrum of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1992;93(4):451-60.
6. Wajed MA, Brown DL, Currey HL. Palindromic rheumatism. Clinical and serum complement study. *Ann Rheum Dis* 1977;36(1):56-61.
7. Thompson B, Mohammed I, Holborow EJ, Currey HL. Palindromic rheumatism. Failure to detect circulating immune complexes during acute episodes. *Ann Rheum Dis* 1979;38(4):329-31.
8. Fisher LR, Kirk A, Awad J, Festenstein H, Alonso A, Perry JD, et al. HLA antigens in palindromic rheumatism and palindromic onset rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1986;25(4):345-8.
9. Gran JT, Husby G, Thorsby E. HLA antigens in palindromic rheumatism, nonerosive rheumatoid arthritis and classical rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984;11(2):136-40.
10. Barbieri P, Ciompi ML, Menicucci A, Pasero G. HLA antigens in palindromic rheumatism. An Italian study. *Clin Rheumatol* 1988;7(4):470-3.
11. Bregeon C, Dajon JL, Renier G, Jegoude-Mauco F, Galland F, Fallah N, et al. Palindromic rheumatism. Immunologic survey and study of development in 43 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1986;53(7-9):441-9.
12. Maksymowych WP, Suarez-Almazor ME, Buenaviaje H, Cooper BL, Degeus C, Thompson M, et al. HLA and cytokine gene polymorphisms in relation to occurrence of palindromic rheumatism and its progression to rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29(11):2319-26.
13. Kim SK, Lee HS, Lee KW, Bae SC, Jun JB. Palindromic rheumatism: different genetic background implies a distinct disease entity. *Ann Rheum Dis* 2006;65(11):1539-40.
14. Lu LY, Keng HM, Chu JJ, Lin XT, Hsu CM, Sung PK. TNF receptor I polymorphism is associated with persistent palindromic rheumatism. *Scand J Rheumatol* 2007;36(4):278-84.
15. Canete JD, Arostegui JI, Queiro R, Gratacos J, Hernandez MV, Larrosa M, et al. An unexpectedly high frequency of MEFV mutations in patients with anti-citrullinated protein antibody-negative palindromic rheumatism. *Arthritis Rheum* 2007;56(8):2784-8.
16. Rotés Querol J, Lience E. Reumatismo Palindromico. *Rev Esp Reum Enferm Osteoartic* 1967;1:42-7.
17. Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Jhangri GS, Ramos-Remus C, Russell AS, Suarez-Almazor ME. Prognostic factors for the development of rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases in patients with palindromic rheumatism. *J Rheumatol* 1999;26(3):540-5.
18. Hannonen P, Mottonen T, Oka M. Palindromic rheumatism. A clinical survey of sixty patients. *Scand J Rheumatol* 1987;16(6):413-20.
19. Hardo HG. Palindromic rheumatism: a review. *J R Soc Med* 1981;74(7):521-4.
20. Mattingly S. Palindromic rheumatism. *Ann Rheum Dis* 1966;25(4):307-17.
21. Khabbazi A, Hajialiloo M, Kolahi S, Soroosh M, Esalatmanesh K, Sharif S. A multicenter study of clinical and laboratory findings of palindromic rheumatism in Iran. *Int J Rheum Dis* 2012;15(4):427-30.
22. Sanmarti R, Canete JD, Salvador G. Palindromic rheumatism and other relapsing arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(5):647-61.
23. Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Jhangri G, Russell AS, Suarez-Almazor ME. Decreased progression to rheumatoid arthritis or other connective tissue diseases in patients with palindromic rheumatism treated with antimalarials. *J Rheumatol* 2000;27(1):41-6.
24. Russell AS, Devani A, Maksymowych WP. The role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting progression of palindromic rheumatism to rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33(7):1240-2.
25. Cabrera- Villalba S, Ramirez J, Salvador G, Ruiz-Esquide V, Hernández M.V, Inciarte-Mundo J, et al. Is there subclinical synovitis in patients with palindromic rheumatism in the intercritical period? A clinical and ultrasonographic study according to anti-citrullinated peptide/protein antibody status. *J Rheum* 2014; 41(8):1650
26. Cabrera-Villalba S, Sanmarti R. Palindromic Rheumatism: a reappraisal. *Int J. Clin. Rheumatol.* 2013;8(5):569-77.
27. Chen HH, Lan JL, Hung GD, Chen YM, Lan HH, Chen DY. Association of ultrasonographic findings of synovitis with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with palindromic rheumatism during active episodes. *J Ultrasound Med* 2009;28(9):1193-9.

28. Ueda S, Horino T, Arii K, Morita T, Takao T, Hashimoto K. Magnetic resonance imaging of palindromic rheumatism. *Rheumatol Int* 2008;29(1):87-9.
29. Koskinen E, Hannonen P, Sokka T. Palindromic rheumatism: long-term outcomes of 60 patients diagnosed in 1967-84. *J Rheumatol* 2009;36(9):1873-5.
30. Caroit M, de Seze S. [A case of palindromic rheumatism which developed into psoriatic rheumatism]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1966;33(5):272-3.
31. Emad Y, Anbar A, Abo-Elyoun I, El-Shaarawy N, Al-Hanafi H, Darwish H, et al. In palindromic rheumatism, hand joint involvement and positive anti-CCP antibodies predict RA development after 1 year of follow-up. *Clin Rheumatol* 2014.
32. Eliakim A, Neumann L, Horowitz J, Buskila D, Kleiner-Baumgarten A, Sukenik S. Palindromic rheumatism in Israel a disease entity? A survey of 34 patients. *Clin Rheumatol* 1989;8(4):507-11.
33. Finn BC, Young P, Laborde H, Earsman G, Noe DD, Barreira JC, et al. Palindromic rheumatism. Report of one case. *Rev Med Chil* 2010;138(7):852-5.
34. Hanonen P, Mottonen T, Oka M. Treatment of palindromic rheumatism with chloroquine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294(6582):1289.
35. Youssef W, Yan A, Russell AS. Palindromic rheumatism: a response to chloroquine. *J Rheumatol* 1991;18(1):35-7.