



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.

**ANTICUERPOS ANTINUCLEARES Y LESIONES CUTANEAS
EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

SECRETARIA DE SALUD -
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

**TEMA DE TESIS RECEPCIONAL
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA
P R E S E N T A
DR. FERNANDO BLANCAS GONZALEZ**

ASESOR DE TESIS: DRA. GLADYS LEON D.
JEFE DEL CURSO: DR. AMADO SAUL G.

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
PALAQUE CR.**

1989

[Handwritten signature]



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Páginas
I. Antecedentes	
Introducción	1
Resumen histórico	
Sinonimia	
Nomenclatura	2 - 5
Clasificación del Lupus eritematoso	6 - 7
Lupus eritematoso discolde	8 - 13
Lupus eritematoso subagudo cutáneo	14
Lupus eritematoso sistémico	
Epidemiología	15 - 16
Etiología	17 - 20
Inmunopatogenia	21 - 25
Manifestaciones clínicas	
Manifestaciones iniciales	26
Manifestaciones cutáneas	26 - 30
Alteraciones extracutáneas	31 - 40
Presentaciones especiales	40 - 44
Alteraciones de laboratorio	45 - 46
Anticoagulante lúpico	46
Histopatología de piel en LES	47
Inmunofluorescencia directa. Banda lúpica	48 - 51
Células LE	52

	Páginas
Autoanticuerpos. Generalidades	53 - 56
Patrones de Inmunofluorescencia	57 - 62
Autoanticuerpos específicos	63 - 73
Técnicas para la determinación de	
Anticuerpos antinucleares	
Inmunofluorescencia indirecta	
para Anticuerpos antinucleares	74 - 82
Inmunofluorescencia con C. luciferae para anti-ADNn	83 - 90
Inmunodifusión doble	91 - 96
Diagnóstico	97 - 98
Criterios de diagnóstico	98 - 99
Criterios de actividad	99 - 101
Pronóstico	102 - 104
Tratamiento	105 - 109
II. Anticuerpos antinucleares y lesiones cutáneas en Lupus eritematoso sistémico	
1. Introducción	110 - 111
2. Material y métodos	111 - 112
3. Resultados	113 - 126
4. Conclusiones	127 - 128
III. Resumen	129
IV. Bibliografía	130 - 135

I. ANTECEDENTES.

INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida; aunque la producción de anticuerpos en su forma sistémica sugiere una etiología autoinmune. Presenta un amplio espectro de formas clínicas, por lo que se le considera una enfermedad muy heterogénea.

El diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) requiere de la presencia de enfermedad en más de un órgano o sistema, junto con las alteraciones del sistema inmunitario.

Los sueros de pacientes con padecimientos inmunes, principalmente LES, pueden presentar una gran variedad de auto-anticuerpos. El empleo de la inmunofluorescencia y de sustratos más sensibles han hecho posible detectar una gran gama de dichos anticuerpos. Por lo que el LES-seronegativo se considera, actualmente, una entidad clínica inexistente.

Estudios recientes han reportado correlaciones importantes entre los diferentes tipos de anticuerpos y el daño a órganos específicos en enfermos con LES. Sabemos que, las alteraciones cutáneas son de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la enfermedad, lo que permite suponer que, los diferentes tipos morfológicos de las múltiples lesiones cutáneas que se presentan, pudieran relacionarse con clases específicas de anticuerpos, y a partir de éstos, con factores pronósticos.

El objetivo de este trabajo fué hacer un seguimiento clínico de los pacientes con LES vistos principalmente, en el Servicio de Dermatología del H.G.M. de la S.S., así como la determinación de anticuerpos antinucleares y patrones de IFI de dichos casos, para observar si dicha correlación pudiera establecerse.

RESUMEN HISTORICO:

SINONIMIA Y NOMENCLATURA.

Hipócrates (460-375 a.C) fué el primero en describir úlceras cutáneas con el título de Herpes esthiomenos (1).

Hasta donde se sabe, Herbernos de Tours fué el primero en aplicar el término de Lupus (lobo, del latín) a una enfermedad cutánea, el cual hace referencia a la creencia errónea, de que los pacientes con ciertas alteraciones cutáneas, sobre todo en cara, semejaban la lesión producida por la mordedura de lobo (2,3). Posteriormente un gran número de términos, incluyendo: Lupus, "Noli me tangere" (no me toques) y Herpes esthiomenos fueron usados para describir úlceras cutáneas.

Gillan (1757-1812) extendió la clasificación de las enfermedades de la piel, usando el término de Herpes para las enfermedades vesiculosas y el de Lupus para las enfermedades destructivas y ulcerativas de la cara.

La primera descripción clara del Lupus eritematoso (LE) fué hecha por Biett y su estudiante Cazenave la reportó con el nombre de "Eritema centrífugo" en 1833. El mismo Cazenave y Schedel publicaron la primera ilustración de Lupus eritematoso discoide (LED) en 1838.

En 1846, Hebra bajo el nombre de "Seborrea congestiva" describió las placas discoides e introdujo la semejanza con "Alas de mariposa" del eritema malar.

En 1851, Cazenave cambió el término de Eritema centrífugo por el de LE y presentó su clásica descripción del LED.

En 1856 Hebra, distinguió las formas del Lupus localizado y extenso.

Kaposi, en 1872 subdividió al LE en formas; discoide (localizado) y con afectación sistémica-llamándole diseminado-, e introdujo el concepto de enfermedad generalizada con consecuencia, potencialmente fatal.

Hutchinson hizo alusión a la naturaleza fotosensible del eritema y pudo haber hecho la descripción más temprana de lo que ahora conocemos como Lupus cutáneo subagudo anular.

En 1877 Newman, describió los cambios histológicos cuáneos del LED y utilizó por primera vez el concepto de "Degeneración fibrinoide".

Payne en 1894, usó quinina en el tratamiento de pacientes con LE y postuló la presencia de alteraciones vasculares.

En 1902, Sequira y Balean publicaron una gran serie de reportes de pacientes con LED y LES que contenían datos clínicos e histopatológicos de una mujer joven que murió de glomerulonefritis secundaria a LES.

En 1904 Jadasshon, publicó una exhaustiva revisión de LED y LES, enfatizando la presencia de manifestaciones en articulaciones, en membranas serosas y mucosas, en riñón, así como la fiebre y el ataque al estado general.

Entre 1895 y 1904, Osler publicó 29 casos de lo que fue llamado "El grupo eritema de enfermedades". Ya que en retrospectiva la mayoría de sus pacientes padecieron enfermedades diferentes de

LES, quizá su mayor contribución fué el mostrar que las enferme
dades cutáneas podían estar acompañadas por una gran variedad de
manifestaciones sistémicas (1).

En 1923, Libman y Sacks describieron la llamada "Endocarditis
verrugosa".

En 1929, Klinge y Chvostec sugirieron que el LE pudiera deberse
a un fenómeno de hipersensibilidad.

Baehr y cols. en 1935, describieron las lesiones "En asa de alam
bre" del glomérulo.

En 1938, Feil propuso el término de sistémico (systemic) para
suplir el de diseminado, el cual se refiere a la forma cutánea
del LE que afecta a otros segmentos corporales además de la cara
(4).

En 1940, Ginzler y Fox describieron los cuerpos hematoxilínicos
en ganglios linfáticos, riñones y bazo, previamente descritos
por Gross en corazón.

En 1942, Klemperer, Polack y Baehr propusieron el término de
"Enfermedades difusas de la colágena" (colagenosis) para agrupar
enfermedades que presentaban como hecho común degeneración fi-
bronoide de las fibras colágenas. En la actualidad ha sido subg
tituído por el más preciso de "Enfermedades difusas del tejido
conjuntivo" (5).

Las más recientes aportaciones al estudio del LE han sido en el
campo de la Inmunología y Terapéutica.

En 1948 Hargraves, Richmond y Morton descubrieron el fenómeno

LE.

Hench, en 1949, demostró los efectos benéficos de la cortisona en el LE.

En el mismo año, Burnet postuló la teoría del mecanismo inmune de selección clonal y Hasek hizo el descubrimiento del factor LE.

Damaseck llamó al LES "Un complejo desorden autoinmune" en 1958.

Bielschowsky y cols. describieron un primer modelo experimental de LES en el ratón híbrido de Nueva Zelanda (NZB/NZW).

En 1963 Burham, Noblett y Fine describieron el depósito de inmunoglobulinas en la zona de la membrana basal epidérmica (6).

A partir de entonces y a la par del desarrollo de las ciencias inmunológicas se han descrito en enfermos con LES, múltiples anticuerpos contra antígenos tisulares; lo que ha sido posible gracias al desarrollo de técnicas cada vez más sensibles y específicas para su detección.

CLASIFICACION

El Lupus eritematoso (LE) es comunmente dividido en dos tipos principales: discoide (LED) y sistémico (LES). A su vez el LED es subdividido en una forma localizada, que afecta sólo cara y piel cabelluda, y una diseminada que afecta, además, otros segmentos del cuerpo.

Se ha descrito un subgrupo intermedio entre LED y LES con el nombre de Lupus eritematoso subagudo cutáneo (LESC) (7), conformando parte del espectro de una misma entidad con variadas manifestaciones clínicas, donde el LED localizado y el LES serían los extremos.

Para apoyar lo anterior se mencionan las siguientes evidencias:

- a) Las lesiones cutáneas de las formas sistémica y discoide pueden ser clínica e histológicamente indistinguibles.
- b) Algunas manifestaciones clínicas se presentan en ambas.
- c) Ambas presentan similares alteraciones hematológicas, bioquímicas e inmunológicas. Aunque con menor frecuencia en el LED.
- d) Algunos pacientes con LED pueden desarrollar LES.
- e) Los pacientes de LES pueden presentar lesiones de LED.
- f) La Paniculitis lúpica se presenta en ambas entidades. Por último faltaría aclarar los siguientes puntos:
 - a.- La distribución por sexo y edad son diferentes entre las dos.
 - b.- El bajo riesgo de transformación de LED a LES.
 - c.- Las alteraciones de laboratorio, aunque frecuentes en LED, no parecen predisponer a LES.

- d.- El LES presenta inmunoglobulinas y fracciones del complemento en piel sana y el LED, no.
- e.- Y el porque de los pacientes con LED al exponerse a luz ultravioleta, estres, y trauma no desarrollan LES.

LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE

Es una alteración relativamente benigna y crónica de la piel que afecta con mayor frecuencia la cara y se presenta con placas eritemato-escamosas bien definidas de diferentes tamaños algunas con hiperqueratosis.

Tienden a sanar dejando como secuela atrofia, cicatriz y cambios pigmentarios. Se encuentran alteraciones hematológicas y serológicas en aproximadamente la mitad de los pacientes (5).

Es una enfermedad de adulto joven entre los 20 a 40 años, su mayor incidencia es en la cuarta década (5,8).

Ocurre principalmente con la relación de 3:1 a 3:2 en mujeres. Se presenta en cualquier raza y se han reportado casos familiares hasta en un 4%.

Es el extremo benigno dentro del espectro del Lupus eritematoso, ya que, dentro de este punto de vista, todas las variaciones ocurren entre el LED y el LES, y su expresión varía de acuerdo al sexo, edad ó a la respuesta inmunológica del paciente (5,8).

MANIFESTACIONES CLINICAS:

Se observa principalmente en partes descubiertas, en orden de frecuencia: nariz, pabellones auriculares, piel cabelluda, manos y excepcionalmente tronco.

Inicia con una lesión eritemato-violácea que puede extenderse, la lesión ya establecida está constituida por placas bien limitadas, contornos netos policíclicos, de forma variable. El eritema

es constante, difuso, abarca toda la lesión, más acentuado hacia la periferia, a la vitropresión desaparece y se hacen evidentes finas telangiectasias. Puede apreciarse ligera infiltración. En raros casos las placas se encuentran induradas y profunda ó francamente salientes. La hiperqueratosis predomina en orificios folliculares. La escama puede tener prolongaciones cónicas en "clavos ó tachuelas de tapicero" que encajan en los orificios dilatados. La atrofia, aunque de intensidad variable, es casi constante. Puede cursar con hiperpigmentación alternando con zonas despigmentadas. Puede haber telangiectasias. En LED crónico puede haber abolición de la sensibilidad profunda ó hiperestésias. (9).

Los pacientes pueden cursar con fenómeno de Raynaud en un 14% ó alteraciones circulatorias periféricas ó lesiones pernióticas(22%).La cuarta parte de los pacientes pueden presentar artralgias, no hay fiebre y puede haber pérdida de peso en un 12% de pacientes, aunque en la misma proporción ganan peso (4).

Pueden presentar hiperqueratoris subungueal, cambios de coloración, estrías y fracturas de las uñas.

Las mucosas se afectan en un 3% de pacientes. En labios con mayor frecuencia hay engrosamiento, eritema y ulceración. Pueden afectarse las mucosas oral, genital y anal (5).

Pueden haber ocasionalmente, lesiones palpebrales como:edema, y engrosamiento conjuntival las que exacerban con trauma y luz ultravioleta (4).

VARIANTES CLINICAS DE LUPUS ERITEMATOSO.

LE PERNIO.

Fué descrito en 1888 por Hutchinson. Se ve predominantemente en mujeres entre la segunda y quinta década de la vida. Se reporta su incidencia entre 3-6% (10). Las lesiones semejan el eritema pernio y se localizan preferentemente en dedos de manos y pies, talones y codos, estas lesiones aparecen algunos años después de iniciadas las lesiones discoides, y persisten aunque estas últimas hallan cedido con tratamiento. Presentan histología de LED, la piel no lesionada es negativa a la inmunofluorescencia, algunos pacientes presentan criofibrinogenemia y crioaglutininas. Alrededor del 15% desarrollan LES sobre todo cuando se asocian con eritema polimorfo (5).

LE PROFUNDO. (Paniculitis lúpica).

Nódulos subcutáneos en LE fueron descritos primeramente por Kaposi en 1883 y el término LE profundo por Irgang en 1940 (11).

Es una variedad clínica poco frecuente, (6 de 228 pacientes con LED) (5), aunque algunos autores piensan que la mayoría de los casos de LED pueden presentar algún nódulo subcutáneo que pasa inadvertido. Se ha reportado también en niños.

El infiltrado es previamente subepidérmico con mínimos cambios microscópicos epidérmicos, dando lugar a lesiones que semejan nódulos firmes de uno a varios cms. de diámetro en mejillas, brazos, manos, mamas, tronco y nalgas, con la piel suprayacente normal, lo que lo diferenciaría del Lupus eritematoso hipertrófico profundo de Behcet, donde la piel suprayacente es anormal mos-

trando placas escamosas levantadas (12).

La paniculitis también se presenta en LES donde puede asociarse a AAN y otras alteraciones serológicas.

Su edad de presentación y sexo son semejantes al LED, se han reportado casos familiares y asociados a púrpura trombocitopénica (8).

Cuando no hay lesiones discoides evidentes puede confundirse con paniculitis de Weber-Christian ó paniculitis facticia. Los hallazgos histopatológicos de: necrosis grasa hialina, nódulos linfocitos, cuerpos hialinos papilares, calcificación, poiquilodemia y los cambios compatibles con el mismo LED orientan el diagnóstico (12).

LE TUMIDO.

Se presenta con lesiones infiltradas con edema importante. Congtituído por placas congestivas, de color violáceo que pueden aparecer sobre lesiones residuales (9).

LE TELANGIECTASICO.

Descrito en 1888 por Crocker, Behcet revisó esta variante clínica que se presenta tanto en LED como en LES. Se caracteriza por telangiectasias reticuladas persistentes en cara, cuello pabellones auriculares, espalda, manos, pechos, talones y caras laterales de pies, dejando cicatrices puntiformes atróficas (5).

LUPUS ERITEMATOSO Y ALTERACIONES ASOCIADASLE con liquen plano.

La asociación se presenta ocasionalmente, como placas eritemato-azulosas en las extremidades, dolorosas. Pueden presentarse lesiones hiperqueratósicas en palmas y plantas. Rara vez se presenta con prurito o fotosensibilidad (13).

Las lesiones no se pueden diferenciar fácilmente por histología ni inmunopatología. Puede ayudar a su diferenciación la microscopía electrónica, que puede demostrar partículas semejantes a virus asociadas con LE. Los pacientes con esta asociación tiene poca respuesta al tratamiento (14).

LE con Porfiria cutánea tardada. (PCT).

Se sigue especulando acerca de los mecanismos de esta asociación. Puede ayudar en la determinación de porfirinas en orina LE y la determinación de AAN en PCT a esclarecer dicha asociación.

El tratamiento en estos casos debe ser cuidadoso, ya que, la flebotomía puede exacerbar el LE y los antimaláricos la PCT (5, 13,14).

LE con lesiones que semejan urticaria. (vasculitis hipocomplementémica).

En 1954 Gracianski y cols. describieron una erupción urticariana no pruriginosa, del color de la piel ó más pálida (9). Esta parece corresponder a una vasculitis hipocomplementémica con lesiones crónicas semejando urticaria asociada a LED reportada por

Soter en 1974. (15).

Histológicamente se presenta una vasculitis y los componentes del complemento están disminuidos. Pueden presentarse alteraciones clínicas como: artralgias, dolor abdominal y glomerulonefritis. Aunque generalmente los marcadores serológicos de LES (AAN, anti-ADN, ENA, etc.) están ausentes, esta entidad acompaña frecuentemente a las formas de LED que viran a la forma sistémica.

LE y Eritema polimorfo. Síndrome de Rowell.

En pacientes con LED ó LES, pueden presentarse lesiones anulares semejando eritema polimorfo en la cara, cuello, tórax y boca con duración hasta un mes. Los episodios pueden ocurrir en intervalos de hasta 20 años. No se han identificado factores predisponentes para ello. Las lesiones presentan variedad de formas pasando por vesículas, ampollas y ulceración. Pueden presentarse también lesiones pernióticas (16).

Los pacientes muestran un patrón moteado de AAN característico que se puede asociar a factor reumatoide positivo y anti-La(SS-B). Puede encontrarse asociado también a patrón homogéneo en LES. Cuando se presenta en LED la banda lúpica es positiva en las lesiones discoides y negativa en las lesiones multiformes. En LES las lesiones bulosas muestran hallazgos positivos comparables a los de la piel no expuesta.

LUPUS ERITEMATOSO SUBAGUDO CUTANEO.

Este subgrupo comprende aproximadamente el 10% de pacientes con LE, quienes presentan lesiones papuloescamosas no cicatrizales, y lesiones policíclicas anulares sobre la cintura, particularmente alrededor del cuello, tórax anterior, posterior, y región posterior y anterior de brazos y antebrazos. No presenta hiperqueratosis ni tapones foliculares prominentes y la lesiones al resolver dejan hipopigmentación blanco-grisácea y telangiectasias. En aproximadamente la mitad de los pacientes se presenta alopecia difusa no cicatrizal y fotosensibilidad, pueden presentarse úlceras orales especialmente en paladar, también puede haber livedo reticular y telangiectasias periungueales. Ocasionalmente las lesiones anulares semejan Síndrome de Rowell (5-17).

Alrededor de la mitad de los pacientes cumplen los criterios de la American Rheumatism Association (ARA) para el diagnóstico de LES, su más frecuente alteración sistémica es la artritis.

Puede haber fiebre, mal estado general e involucro del SNC pero la afectación sistémica si ocurre es , de intensidad moderada. Se encuentra en patrón de AAN homogéneo en el 60%, ac. anti-Ro en el 60% y anti-La en el 40% de los pacientes. Alrededor de la mitad presentan complejos inmunes. Se ha reportado alta frecuencia de HLA B8 y DR3, el último asociado particularmente con la variedad anular y presencia de ac. anti-Ro.

Se considera al LESC como una variedad separada del LED y LES, debe diferenciarse del LED diseminado cicatrizal con el que era previamente confundido.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

Se considera una enfermedad generalizada de curso variable, con cambios patológicos en el tejido conectivo y sistema vascular asociados a alteraciones inmunológicas.

INCIDENCIA:

Es más frecuente en mujeres que en hombres en una relación de 8:1, aunque las alteraciones son semejantes en ambos sexos. En los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia debido a diagnósticos correctos y más tempranos y a un mejor manejo de los pacientes, lo que aumenta la sobrevivida. La incidencia de casos nuevos en Nueva York es de 10-14 x 1000,000.

PREVALENCIA:

Varia de 1 en 1000 mujeres blancas en Nueva York a 1 en 2000 mujeres blancas en San Francisco (20), con promedio de 1 en 500 mujeres blancas en los Estados Unidos (14). En la consulta externa del Servicio de Dermatología del H.G.M. de la S.S. representó el 0.08% de la consulta general dermatológica, con 25 casos en el periodo de 1977 a 1982 (18).

EDAD:

La edad de inicio, que se toma a partir de la aparición de los primeros síntomas, es entre la segunda y tercera década, aunque puede aparecer antes y después (8). El pronóstico de LES es más sombrío en la infancia observándose alta mortalidad en niños. (21).

RAZA:

Se presenta universalmente, aunque es tres veces más frecuente en negros que en caucasoides (20). La pretendida explicación de ésto es que los niveles de gammaglobulinas y estrógenos plasmáticos se encuentran elevados en la raza negra. (20). En Nueva York la morbimortalidad fué mayor en negros, seguida de latinos y por último en blancos (5).

INCIDENCIA FAMILIAR.

Los casos familiares se encuentra en alrededor de 5-10%. Los parientes consanguíneos de los pacientes con LES tienen mayor incidencia de LES, LED, artritis reumatoide, fiebre reumática, poliartritis nudosa, dermatomiositis y poriquilodermia atrófica vascular (5).

ETIOLOGIA.

La etiología del LES no ha sido aún esclarecida. Se considera una enfermedad de causa multifactorial en la cual existen evidencias de predisposición genética que condiciona alteraciones de la inmunidad las que aunadas a la presencia de ciertos fármacos, al factor hormonal, luz ultravioleta y probablemente, algunos virus juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad (14).

FACTOR GENETICO.

SE ha reportado en gemelos idénticos en un 70% y se han descrito casos familiares (22).

La incidencia de LES es mayor en hombres con síndrome de Klinefelter XXY (23).

Los parientes de enfermos con LES tienen mayor incidencia de enfermedades del tejido conjuntivo, hiperglobulinemia, AAN, anti-RNA, acs. linfocitotóxicos y disminución de función de leucocitos (24).

Se han reportado alteraciones cromosómicas como "gaps" y ruptura de ambas cromátides, fragmentos acrocéntricos y cromosomas en anillo, en pacientes con LES y otras enfermedades del tejido conjuntivo.

El factor genético es apoyado por el estudio de antígenos de histocompatibilidad (HLA). En caucásicos se asocia con HLA A1 (5).

Se ha sugerido que alelos C4-nulos pueden ser factores de ries-

go para la enfermedad y que la región D de otros HLA no directamente relacionados con la inmunorregulación, pueden influenciar la expresión serológica de la enfermedad (24).

Se sabe que el LES puede ocurrir en pacientes con alteraciones hereditarias del complemento presentando manifestaciones atípicas de la enfermedad, y que los subgrupos clínicos e histológicos tienen diferentes factores genéticos (22).

FARMACOS.

El primer fármaco relacionado con LES fué la hidralacina, ésta llegó a desarrollar el síndrome lúpico en el 7% de los pacientes hipertensos tratados con ella por tiempo mínimo de tres años. Su frecuencia fué mayor en mujeres y demostró ser dosis-dependiente. Cada vez es mayor la lista de fármacos, implicados en la precipitación ó activación de la enfermedad en el 3-12% de casos de LES (5).

Existe una mayor incidencia de HLA DR4 en LES inducido por fármacos.

En el LES inducido por fármacos, la predisposición genética parece estar también indicada por la menor relación entre los sexos (mujeres 4:1 hombres).

Al parecer los individuos acetiladores lentos tienen mayor predisposición a desarrollar LES inducido por fármacos ó síndromes semejantes a LES (5).

Algunas de las alteraciones en que éste difiere del LES espontáneo son: su menor frecuencia en negros, ocurre en pacientes de

mayor edad, no es frecuente el daño renal y al SNC, son frecuentes los acs. antihistona, están ausentes los acs. anti-ADN y el complemento es normal.

RADIACIONES ULTRAVIOLETA. (RUV).

Puede precipitar el ataque ó exacerbar el curso del LES. SE han demostrado acs. a RUV-ADN desnaturalizado. Sin embargo no existe relación entre la fotosensibilidad y el ADN nativo (14).

VIRUS.

La evidencia de enfermedades semejantes al LES producidas por virus en animales como el vison aleutiano y el ratón híbrido de Nueva Zelanda, sugiere la participación viral en el desarrollo de LES (2).

Se han identificado, estructuras tubulares semejantes a mixovirus en el endotelio vascular de infiltrados dérmicos en piel lesionada, así como también en el glomérulo. Igualmente se identificaron en pacientes de LES con afectación renal (5).

No se ha confirmado si son virus genuinos, de cualquier manera se considera que actuarían como factores precipitantes en indivduos predispuestos. La alta incidencia de anticuerpos a reovirus RNA de doble filamento, sugiere también que los virus podrían estar implicados en el LES.

Las verrugas virales son más frecuentes en LES, especialmente en pacientes mayores lo que sugiere además alguna deficiencia en los mecanismos inmunes en LES (2,5).

INMUNIDAD.

Se ha reportado disminución de los factores quimiotácticos séricos, de la fagocitosis por PMN y macrófagos lo que se relaciona al aumento de infecciones en LES (5,25).

El deterioro de la inmunidad celular se ha hecho evidente por la disminución de la inhibición de la migración de leucocitos, la transformación blastoide y la respuesta disminuída a las intradermoreacciones como la PPD, la coccidiodina, así como a la estrep toquinasa y estreptodornasa, pruebas que a su vez se relacionan a la actividad de la enfermedad. El número de linfocitos T está disminuído. Estas alteraciones pueden ser parcialmente corregidas por el factor tímico sin embargo continúan, ya que éste está también disminuído en el LES.

COMPLEJOS INMUNES .

En aproximadamente la mitad de pacientes, se presentan complejos inmunes circulantes, especialmente en aquellos con afección grave ó en actividad (5).

Es intrigante la relación entre factores genéticos, probable infección viral y depresión de inmunidad celular. Se ha sugerido que los factores genéticos permiten la replicación viral en el Timo y en la células T y al ser dañados los linfocitos T provocan defecto de la inmunidad celular que permite el desarrollo de clonas prohibidas o de la continuación de la infección viral.

Por lo que el desarrollo de hipergammaglobulinemia viene a ser resultado de la disminución de las células t-supresoras (5,14, 18).

INMUNOPATOGENIA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

El daño tisular en pacientes con LES parece estar mediado por complejos inmunes (CI) antígeno-anticuerpo (ag-ac) fijadores del complemento .

Juegan un papel limitado en el daño tisular los anticuerpos citotóxicos que actúan contra antígenos de membrana *in situ* , como los anticuerpos antieritrocito y los anticuerpos antilinfocito, asociados a linfoopenia, inmunorregulación y formación de crioprecipitados (26).

Un aspecto que requiere de mayor investigación en el momento, es: de qué manera la alteración del control normal de los mecanismos de inmunidad celular podría desencadenar el ó los estímulos para la autoinmunidad (27).

Se sabe que los CI juegan un papel central en la patogénesis del LES, se ha demostrado su participación en trastornos como la glomerulonefritis, vasculitis, serositis, las alteraciones cutáneas y la neumonitis; en cambio, la anemia hemolítica y la trombocitopenia han demostrado ser causadas por anticuerpos citotóxicos (26,27).

El depósito de CI se ha relacionado también con lesiones inflamatorias a la histología, así como con las alteraciones microscópicas del glomérulo renal, túbulos renales, vasos sanguíneos, los tejidos sinoviales, membranas pleural y pericárdica y los septos alveolares del pulmón.

Aún no se ha aclarado si la patogénesis de las alteraciones en

el Sistema Nervioso Central, como psicosis y convulsiones, corresponden a autoanticuerpos ó a CI. Sin embargo, el haber encontrado CI en el plexo coroides y títulos elevados de anticuerpos antineuronales en el líquido cefalorraquídeo, da pie a investigaciones futuras.

Las lesiones eritematosas ó discoides en pacientes con LES ha sido comunmente asociadas a CI, aunque la relación directa de causa-efecto no ha sido probada. (28).

Los anticuerpos que se combinan con antígenos tisulares *in situ* pueden inducir daño celular, disfunción fisiológica ó tejidos predispuestos a daño subsecuente por depósito de CI ú otros agentes (26).

El efecto biológico de esta interacción se ve influenciado por la accesibilidad y densidad, que son propiedades de los antígenos y la fijación del complemento y avidéz de los anticuerpos.

Existen múltiples factores que determinan la citotóxicidad potencial de los CI ag-ac circulantes ó los formados localmente. Algunos de los que han sido implicados son: el tamaño celular, relación ag/ac, la habilidad para fijar complemento y el aclaramiento de los CI por el sistema macrofágico (27).

La activación de la vía clásica del complemento parece ser un prerrequisito para la expresión del daño tisular inducido por los CI. Se han relacionado a la actividad del complemento, la quimiotaxia, la proteolitis debida a la liberación de enzimas por neutrófilos y la participación de vasodilatadores. Sin embargo, aunque estas reacciones se han estudiado *in vivo* e *in vitro* no se ha aclarado su importancia precisa en la respuesta inflamatoria

Se sabe que el complejo terminal del complemento ó complejo de ataque a membrana (CAM) incluye la fracción C5b-9 que es capaz de lisar membranas celulares y puede identificarse en los tejidos por inmunofluorescencia y así, servir como marcador de daño a la membrana celular (30).

Se ha demostrado recientemente una gran asociación entre el CAM, la inflamación y los complejos inmunes localizados en el glomérulo renal, vasos sanguíneos, el plexo coroides y las lesiones cutáneas de los pacientes con LES.

Se sigue discutiendo el papel patogénico de los complejos inmunes como inductores de la inflamación de la piel normal y afectada de pacientes con LES, ya que, sólo se ha demostrado la presencia de estos complejos inmunes conteniendo C3 en pocos "sitios protegidos" además de la piel, como en el mesangio del glomérulo renal (28).

El análisis de los factores responsables de la citotoxicidad de los complejos inmunes en la piel podría aportar conocimientos sobre sus efectos en otros órganos y su interacción con agentes ambientales.

Con el fin de evaluar el papel patogénico de los complejos inmunes en piel afectada y no afectada se han postulado hipótesis interesantes como las siguientes:

- a) Los complejos inmunes circulantes que se depositan en piel afectada y no afectada son cualitativamente diferentes.
- b) Los depósitos de complejos inmunes en piel no afectada, son incapaces de activar el complemento porque, previamente a su

depósito en piel, se les han unido las fracciones C1q y C3b.

- c) Sólo se forma un complejo único ag-ac limitado a las áreas lesionadas para interactuar con los anticuerpos circulantes ó los producidos localmente.
- d) Estan ausentes en piel normal los receptores de las fracciones intermedias de complemento necesarias para su activación.
- e) Para facilitar la activación del complemento algunos cofactores, como las radiaciones ultravioleta, operan en áreas de piel afectada y actuan sinérgicamente con los complejos inmunes. Y por último otra hipótesis podría ser que:
- f) Los complejos inmunes no estan relacionados con la reacción inflamatoria en la piel no lesionada.

Se acepta actualmente que los complejos inmunes podrían generar el complejo de ataque a membrana por la activación del sistema del complemento, posiblemente, con la complicidad de cofactores como las radiaciones ultravioleta, ésto se ha asumido por los resultados de biopsias para inmunofluorescencia indirecta: Las biopsias de lesiones cutáneas de pacientes con LED y LES presentan CAM, C1q, C3 e inmunoglobulinas en la unión dermoepidérmica, las biopsias tomadas de la piel normal de estos mismos pacientes mostraron complejos inmunes pero no complejo de ataque a membrana y, porque el 50% de las biopsias de pacientes con LES sin afección cutánea muestran depósitos de complejos inmunes en la unión dermoepidérmica; pero no muestran el complejo de ataque a membrana (27).

Los puntos siguientes han apoyado la tesis de que la activación

del complemento por la vía clásica se inicia con el depósito de complejos inmunes:

- a) La concordancia de presentación de los complejos inmunes con la inflamación y el complejo de ataque a membrana.
- b) La proximidad de los depósitos de complejos inmunes a los severos cambios degenerativos basales. y.
- c) La presencia concomitante de los complejos inmunes, la inflamación y el complejo de ataque a membrana en otras estructuras como: el parénquima renal, los vasos sanguíneos, el plexo coroides,.. etc.

Por otro lado, la ausencia de depósitos significativos de properdina y el factor B sugiere un papel secundario de la activación del complemento por la vía alterna.

Todo lo anterior sirve de base para investigaciones futuras que tuvieran el propósito práctico de identificar las reacciones fisiocquímicas que pudieran inhibir la patogénesis del daño orgánico por complejos inmunes, lo que nos daría una prometedora alternativa para el tratamiento del LES y otras enfermedades afines.

MANIFESTACIONES CLINICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

MANIFESTACIONES INICIALES.

El tipo de manifestaciones iniciales en el Lupus eritematoso sistémico es muy variable, en las grandes series reportadas (8) los primeros cambios fueron: articulares en el 56% y cutáneos en el 13 a 25%.

Otras alteraciones de inicio reportadas menos frecuentemente son: la insuficiencia renal, las alteraciones serológicas, problemas psiquiátricos, pericarditis, pleuresia, dolor abdominal y la fiebre de origen indeterminado.

Durante la enfermedad la frecuencia de manifestaciones clínicas es: fiebre 90%, artritis y artralgia 90%, las lesiones cutáneas con un 80%, insuficiencia renal 67%, linfadenopatía 50%, pleuresía 40%, el fenómeno de Raynaud con un 35%, la pericarditis, la hepatomegalia y las alteraciones del Sistema Nervioso Central con un 25%, los síntomas abdominales 20% y la esplenomegalia 15% (5).

Se puede presentar pérdida de peso en el 50% de los casos, aunque en el 18% puede haber aumento. El ciclo menstrual es irregular en el 18% de las pacientes y en el 7.5% puede estar ausente.

Puede existir historia previa de sensibilidad a fármacos como: la penicilina, el oro ó las sulfonamidas. Sólo el 2% de pacientes con fenómeno de Raynaud desarrollan LES (31,32).

MANIFESTACIONES CUTANEAS.

El 80% de los pacientes con LES presentan alguna manifestación

cutánea, y en el 25% de los casos es el signo de inicio (5,33).

La más frecuente es el eritema, particularmente en áreas expuestas. El eritema ó la placa maculo-papular en alas de mariposa también es frecuente.

La fotosensibilidad se presenta en el 33% de los casos. El edema, cuando se localiza en cara, puede semejar una dermatitis por contacto, dermatitis seborréica, dermatomiositis ó erisipela. Pueden presentarse ampollas, sobre todo después de exposición al sol (34), así como necrosis epidérmica que se parece a la necrolisis epidérmica tóxica (35). Se pueden presentar lesiones de eritema polimorfo, asociación que se conoce como síndrome de Rowell. Las lesiones discoides son la manifestación inicial en el 10% de los casos y se presentan durante el curso de la enfermedad en el 33% de los pacientes (36); con frecuencia se ven lesiones urticariformes, persistentes, no pruriginosas, éstas se han asociado con deficiencias del factor del complemento C₁.

Requieren especial atención las lesiones que pueden tener mínima expresión como el eritema telangiectásico reticular que se ve en las eminencias tenar e hipotenar, yemas y dorso de dedos de manos y pies, son lesiones rojo-azulosas que dejan pequeñas cicatrices. Inician principalmente en el dorso de las falanges distales y pueden provocar necrosis de la punta de los dedos y periungueal.

El pliegue ungueal puede mostrar hiperqueratosis y ruptura de la cutícula, y en las uñas aparecen con frecuencia hemorragias "en astilla" (37).

Al igual que en otras enfermedades difusas del tejido conjuntivo, se ha reportado dilatación de los capilares ungueales en el LES (38).

Al inicio del padecimiento puede haber eritromelalgia y endurecimiento e hiperpigmentación de la cara que sugieren esclerosis sistémica progresiva, la calcinosis es rara en el LES.

Un hallazgo común es la púrpura diseminada debido a trombocitopenia, pueden presentarse también máculas purpúricas mayores de un centímetro de diámetro, lo mismo que lesiones de púrpura urticariana. Las lesiones purpúricas pueden deberse también al tratamiento con corticoides así como las áreas de gangrena aguda que pueden presentarse.

Puede desarrollarse livedo reticular de coloración azul-rojiza y de aspecto moteado, que blanquea a la presión y no se afecta con los cambios de temperatura, éste tiende a localizar en las caras externas de los miembros (5).

Se ha asociado al livedo reticular con altos títulos de anticuerpos anti-cardiolipina y a éstos a su vez con alteraciones del Sistema Nervioso Central, vasculitis y alteraciones renales (39, 40).

En las áreas de livedo, puede aparecer ulceración superficial, atrofia blanca y lesiones semejantes a la papulosis atrófica maligna (enfermedad de Degos), así como otras alteraciones de vasculitis.

En pacientes con LES inducido por la ingesta de hidralazina pue-

de presentarse pioderma gangrenoso (5).

Algunas áreas de la piel pueden mostrar hipopigmentación y, durante el tratamiento con antimaláricos puede presentarse una pigmentación azul-negrusca.

En el 1% de los pacientes se encuentran úlceras de pierna, de localización perimaleolar ó en las áreas del livedo ó vasculitis cutánea.

Hay alopecia difusa especialmente en la fase activa, en el 50% de los casos y también alopecia cicatrizal, aunque menos frecuentemente.

En mujeres principalmente, el pelo es delgado, seco y fragil, sobre todo en la región frontal, lo que se ha llamado "pelo lúpico".

En el 5% de los pacientes se ven nódulos subcutáneos que semejan nódulos reumatoides que se presentan principalmente en el dorso de las articulaciones interfalángicas y en muñecas.

La paniculitis puede ser un signo de presentación, o bién aparecer durante el curso de la enfermedad.

SE han observado lesiones psoriasiformes, así como hiperqueratosis de las palmas y plantas y dermatofibromas eruptivos.

Se ha asociado a la hepatitis lúpica con acantosis nigricans. Se han descrito múltiples lesiones papuliformes y nodulares en la porción superior del cuerpo en los pacientes con LES que a la histología muestran importantes depósitos de mucina, estas lesiones parecen corresponder a mucinosis papular (41).

Lesiones mucosas: Se presentan en el 26% de los casos, y preferentemente en paladar en un 82%. Las lesiones aparecen como pequeñas áreas purpúricas ó eritematosas con tendencia a formar úlceras de fondo amarillento y halo rojo que hacen difícil la deglución. Las lesiones mucosas presentan cambios histológicos semejantes a los de la piel.

También al inicio del LES pueden presentarse "llagas" en la orofaringe estas pueden semejar lesiones producidas por *C. albicans*, aunque también hay que considerar que esta puede presentarse en pacientes con LES.

Los labios pueden estar cuarteados, costrosos y edematosos.

La mucosa nasal puede afectarse en un 5%. Las mucosas genitales también pueden afectarse al mismo tiempo que la oral sobre todo en el LES inducido por hidralazina.

ALTERACIONES EXTRACUTANEAS.

ARTICULACIONES.

La participación de las articulaciones se presenta en algún momento de la enfermedad en el 90% de los pacientes. La artralgia resulta ser más común que la artritis. Aproximadamente la cuarta parte de los casos presentan deformidad semejante a la de la artritis reumatoide (42).

Las erosiones radiológicas no son frecuentes. En el 13% se presenta severa deformidad de las manos con desviación ulnar y desviación en "cuello de cisne", acompañada de dolor ligero y buena función (Síndrome de Jaccoud) y en el 11%, fijación de contractura en flexión de los codos (43).

Pueden verse involucrados, los codos, hombros, rodillas y pies, así como la articulación temporomandibular. Los nódulos subcutáneos son menos frecuentes que en la artritis reumatoide así como el factor reumatoide que está presente sólo en el 40%.

En los pacientes con LES es rara la poliartritis migratoria con inflamación y eritema.

CORAZON.

La manifestación cardíaca más frecuente es la pericarditis, de tipo fibroso. Puede presentarse taponamiento cardíaco que requiere aspiración.

La incidencia de la endocarditis de Libman Sacks, es difícil de estimar y el diagnóstico rara vez se hace clínicamente.

Estas lesiones fueron hallazgos de autopsia unicamente en 4 de

30 pacientes de una serie (44) y en el 50% en otra (45).

Las válvulas del lado izquierdo del corazón están afectadas y pueden presentar endocarditis bacteriana. Puede aparecer insuficiencia aórtica sin participación mitral en el estadio temprano de la enfermedad antes del uso de esteroides o bien cuando se encuentra inactiva.

Asimismo se ha reportado regurgitación tricuspídea.

En pacientes jóvenes puede ocurrir infarto a partir de arterioesclerosis. El miocardio puede también afectarse y producir alteraciones del ritmo, fibrilación arterial y bloqueo cardíaco (44).

En el 35% de los pacientes puede haber hipertensión y el tratamiento esteroideo puede aumentar la incidencia y grado de la hipertensión, la aterosclerosis coronaria y la insuficiencia cardíaca (45).

ALTERACIONES PULMONARES.

La incidencia de las alteraciones del sistema pulmonar varían según las series reportadas (5). Los cambios radiológicos dependen del estadio de la enfermedad.

La alteración más frecuente, es la pleuresía transitoria y en dos tercios de los casos se desarrollan derrames, pueden ser hemorrágicos. Como consecuencia puede presentarse endurecimiento pleural demostrable radiológicamente.

La participación del parénquima pulmonar es menos frecuente y se manifiesta como una infiltración transitoria (5).

La neumonitis aguda con fiebre y disfonía importante puede ser

una manifestación de inicio de LES.

No se ha reportado fibrosis difusa. Cuando se presenta el síndrome de insuficiencia pulmonar se atribuye probablemente a fibrosis diafragmática (5).

Puede haber hipertensión pulmonar y hemorragia pulmonar grave.

La linfadenopatía hiliar que puede presentarse, podría causar confusión con otras enfermedades.

A diferencia de los de la ESP, los cambios pulmonares en LES suelen resolverse con esteroides.

Puede haber alteración de las pruebas funcionales respiratorias sin alteraciones radiográficas.

Puede haber infecciones oportunistas producidas por pneumocystis carinii (45), Nocardia en abscesos pulmonares (5) y enfermedad de los legionarios. La tuberculosis se ha reportado en el 5% de los casos, aunque en los países en desarrollo, donde ésta es más frecuente, podría ser mayor el porcentaje (5).

ALTERACIONES RENALES.

Los cambios renales en LES son de gran importancia para determinar el pronóstico. Puede presentarse evidencia histológica de nefritis sin proteinuria ó alteraciones urinarias microscópicas (46) ni alteraciones de la función renal.

Existen evidencias de que la biopsia renal puede ser menos confiable como indicador de daño renal que la proteinuria, sin embargo, ésta es muy necesaria ya que el 25% de pacientes con glomerulonefritis proliferativa tienen función renal normal y el

uroanálisis no presenta alteraciones (46).

El deterioro de la secreción tubular renal de potasio puede condicionar hiperpotasemia persistente (47).

Las alteraciones renales se asocian a altos títulos de AAN, anti-ADN e hipocomplementemia (47).

El daño renal, cuando aparece generalmente es en el inicio temprano de la enfermedad y es más frecuente y severo en pacientes jóvenes (48). La nefropatía lúpica membranosa que se presenta en 8% de los pacientes se ha asociado a una evolución relativamente benigna (46).

El tratamiento con prednisona no incide sobre la proteinuria ó las alteraciones renales.

Es frecuente la presencia de anemia normocítica normocrómica resistente a la feroterapia (5).

ALTERACIONES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL.

Se han reportado anorexia, náusea y vómito y deterioro de la motilidad esofágica especialmente en pacientes con fenómeno de Raynaud asociado a LES (50).

Pocos pacientes refieren disfagia y muestran alteraciones radiológicas.

Si existe participación intestinal puede manifestarse por: dolor, vómito, diarrea, mala absorción y enteropatía por pérdida de proteínas o bien por obstrucción o sangrado (5).

La arteritis mesenterica puede ser una urgencia quirúrgica grave.

Puede presentarse pancreatitis en niños y adultos de consecuencia fatal, ésta puede asociarse con necrosis grasa subcutánea y calcinosis cutis (48).

Pueden presentarse también, colitis ulcerativa y perforación de colon.

La insuficiencia cardíaca congestiva ó la cirrosis hepática pueden ser manifestaciones de inicio del LES. Las que son debidas a serositis peritoneal.

ALTERACIONES HEPATICAS.

Las alteraciones más frecuentemente reportadas son: hepatitis granulomatosa, hepatitis crónica activa, cirrosis y muerte por insuficiencia hepática (5).

Se ha reportado enfermedad hepática veno-oclusiva. Alteraciones subclínicas con elevación moderada de transaminasas se ha repor-

tado en el 8% de los pacientes. En hepatitis, algunas veces se han encontrado células LE.

La mal llamada "hepatitis lúpica" involucra de preferencia a mujeres jóvenes con cirrosis benigna y evidencia de hiperactividad adrenal con lesiones acneiformes, hirsutismo, pigmentación, amenorrea y estrias abdominales.

Otras alteraciones son, picos febriles, poliartritis, hiperglobulinemia y la ocurrencia de proteínas anormales. En pacientes con alteración hepática se han demostrado ACS contra mitocondria y músculo liso (51).

ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO.

Aproximadamente el 50% de los pacientes desarrollan alteraciones neuropsiquiátricas debidas a la enfermedad misma (40). Como migraña y epilepsia debida a trombosis de vasos cerebrales afectados de vasculitis la que puede ser una manifestación de inicio de LES (39). Su incidencia ha sido difícil de evaluar debido a que sus manifestaciones son indistinguibles de la epilepsia idiopática ó por otras causas (8).

Puede presentarse neuropatía periférica por vasculitis del vasa nervorum la que es importante diferenciar de la producida por cloroquinas (13).

Se han reportado neuropatía del trigémino, con adormecimiento y dolor facial (5), sordera (52), mielitis transversa, meningitis (52), aséptica (5) y un caso con encefalomielitis diseminada.

Los pacientes pueden iniciar con alteraciones clínicas de esclerosis múltipla la que se presenta además con alta incidencia de reacción de Wassermann falsa positiva biológica y acs. antimicondriales (52).

Puede haber afección de sólo un nervio craneal.

El LES puede provocar hasta en un 75% alteraciones psiquiátricas como ansiedad, depresión, labilidad emocional y alteraciones de la memoria (5). Los pacientes pueden responder a la enfermedad con hipocondria, depresión e histeria.

ALTERACIONES OCULARES.

Pueden presentarse: edema palpebral, conjuntivitis, hemorragias subconjuntivales, hiposecreción lagrimal, escleritis, epiescleritis, uveitis anterior y post. y cuerpos citoides retinianos, hemorragias retinianas y oclusiones arteriales y venosas. Todas estas alteraciones pueden presentarse sin hipertensión.

La neuritis óptica no es frecuente, pero puede ser una alteración de inicio lo que puede causar confusión con la esclerosis múltiple (53).

ALTERACIONES MUSCULARES.

Alrededor del 50% de los pacientes presentan dolor muscular y este puede ser confundido con dolor articular. Una alteración menos común es la debilidad muscular.

La aldolasa sérica se encuentra frecuentemente elevada, aunque la CPK está usualmente normal (14). Se ha reportado una miopatía vacuolar como específica del daño muscular en LES. Ocasionalmente puede presentarse calcinosis.

Aunque infrecuentemente puede haber una reacción miasténica, además de que el LES puede seguir ó estar asociado con miastenia gravis. Se han reportado casos, también, de que la enfermedad aparezca después de timectomía por miastenia gravis (5). Se ha reportado LES asociado a timoma (8).

ALTERACIONES DE LOS TENDONES.

La ruptura tendinosa se presenta rara vez, cuando sucede, involucra tendones que soportan gran peso como el patelar, cuádriceps y tendón de Aquiles, pero también puede haber ruptura de los tendones de las manos (5). La mayoría de los pacientes con ruptura tendinosa son aquellos que habían recibido esteroides por largo tiempo. SE ha llamado "pie lúpico" a la contractura en flexión con pie en garra que se presenta en pacientes con LES.

ALTERACIONES OSEAS.

El 5% de los pacientes presentan necrosis ósea avascular como parte de la enfermedad aunque puede ser exacerbada por esteroides.

des. Se presenta en los casos relativamente moderados de LES, y en pacientes con fenómeno de Raynaud el riesgo aumenta.

Las partes más frecuentemente afectadas son la cabeza femoral y el cóndilo, y menos frecuente: rodillas, femur, tobillos, húmero, metatarso, los hombros y los huesos carpales causando dolor de muñecas. Es frecuentemente bilateral con participación de múltiples articulaciones. Es rara la invalidez, aunque puede preceder a la destrucción articular.

PRESENTACIONES ESPECIALES.

LES EN NIÑOS.

La imagen clínica, evolución y tratamiento son semejantes a los de la forma adulta. En una serie (48) 30% presentaban involucro del SN y 87% enfermedad renal de la cual 35% era nefritis lúpica proliferativa difusa.

El porcentaje de sobrevida fue de 85% a los 10 años y 77% a los 15 años de iniciada la enfermedad (54).

Los niños con LES con enfermedad en el SNC no difieren de otros grupos (40).

El pronóstico de los pacientes infantiles con participación renal es ahora mejor que los reportados en los estudios iniciales (54).

Es más frecuente en los casos infantiles, el crecimiento de hígado, bazo y nódulos linfáticos. También se ha reportado pancreatitis asociada con paniculitis cutánea y calcinosis (48,54).

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO.

Se considera que la fertilidad se encuentra inalterada si la función renal es adecuada (54).

Los pacientes tienen un mayor riesgo de parto prematuro, muerte fetal y mortalidad perinatal. El aborto se presenta en el 7.9% y mortalidad perinatal en 12.9% en algunas series reportadas. (5).

El riesgo elevado de muerte fetal puede ser debido al depósito de complejos inmunes en la membrana basal del trofoblasto y el paso transplacentario del ac. anti-Ro ó de anticoagulante lúpico. No está indicado el aborto terapéutico y la cesárea tiene las mismas indicaciones de pacientes sin LES.

Las dosis de esteroides pueden ser incrementadas temporalmente en el parto y post-parto.

Los esteroides no parecen provocar detención del crecimiento ni malformaciones fetales, sin embargo las altas dosis de esteroides durante el embarazo temprano pueden provocar paladar hendido

Los productos de madres con LES no tratados son más pequeños de lo esperado y los esteroides pueden ayudar al crecimiento del producto in utero (5).

LUPUS ERITEMATOSO NEONATAL.

Desde hace tiempo se ha sabido que el factor LE así como los AAN pueden atravesar placenta y pueden demostrarse en el recién nacido hasta los tres meses de vida, estos no producen daño

en el producto (55).

Sin embargo el LE neonatal es un síndrome raro que se presenta en recién nacidos femeninos de madres con alguna enfermedad del tejido conectivo.

Estos presentan grandes lesiones eritematosas anulares o lesiones discoides que pueden estar presentes al nacimiento, pero que casi siempre desarrollan en los dos primeros meses.

Desde el punto de vista histológico la piel muestra las mismas fallas de LE. Las alteraciones cutáneas mejoran en 4-6 meses y en un año remiten completamente sin dejar cicatriz.

Puede presentarse bloqueo cardíaco por fibrosis de las vías de conducción, otras alteraciones que pueden presentarse son: hepa-toesplenomegalia, trombocitopenia y anemia hemolítica Coomb-positiva.

Es raro la afectación de articulaciones, riñón ó SNC y generalmente la entidad no cumple los criterios de la ARA para LES.

Son frecuentes el patrón moteado a la IF y la presencia de ac. anti-Ro que se considera como marcadores de la enfermedad y ayudan al diagnóstico prenatal (56).

Estos acs. atraviezan placenta, pero continúan durante seis meses y persisten en las madres. Alrededor de la mitad de las madres no presentan sintomatología.

Se sugiere que los acs. anti-Ro pueden tener alguna participación en la patogénesis de las alteraciones cutáneas y el bloqueo cardíaco. Sin embargo algunos niños sin estas fallas también han

tenido madres con anti-Ro (5).

Parece ser que los HLA DR3, B8, MB2, son frecuentes en las madres, pero no en niños, sugiriendo que tales ags. podrían estar asociados con la producción de acs. (55).

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO NEGATIVO A ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

Estos pacientes presentan mucha similitud con aquellos que padecen LE subagudo cutáneo. Debido a que las alteraciones cutáneas son unas de sus principales fallas. En alrededor del 5-10% de pacientes con LES los AAN no pueden ser demostrados usando los substratos estandard de riñón ó hígado de ratón (57). Sin embargo estos pacientes frecuentemente tienen anticuerpos anticito-plasmáticos. Clínicamente presenta eritema malar, úlceras orales y fotosensibilidad con lesiones eritematoescamosas algunas veces anulares en la cara, tronco y brazos, pero presentan menos frecuentemente artritis, serositis y enfermedad renal y hematológica.

Alrededor del 60% de los pacientes tienen acs. anti-Ro y una tercera parte tienen anti-La el 25% presentan anticuerpos a ADN de cadena simple.

No presentan diferencias a la histología con los casos AAN-positivos. Inmunoglobulinas y complemento se encuentran en la unión dermoepidermica en el 70% de los pacientes, pero son raros en la piel no expuesta sin lesión (47,5).

EXAMENES DE LABORATORIO.

Las investigaciones de laboratorio son necesarias frecuentemente para confirmar el diagnóstico.

Puede haber algún grado de anemia en el 75% de pacientes debida principalmente a deficiencia de hierro, hemólisis o insuficiencia renal.

Puede haber una prueba de Coomb positiva en ausencia de anemia hemolítica en el 1% de los casos (51).

Una falla característica del LES que se presenta en más de la tercera parte de los pacientes es la leucopenia con conteo menor de 5,000 por mm^3 , ocasionalmente puede presentarse leucocitosis.

El conteo de plaquetas está disminuído aproximadamente en el 20% de los casos y es frecuentemente menor de 40,000 mm^3 en pacientes con púrpura trombocitopénica.

La trombocitopenia puede presentarse sólo en las exacerbaciones de la enfermedad ó bien ser persistente pero moderada (58). Puede haber hipoesplenismo (59).

La velocidad de eritroc sedimentación está elevada en algún momento de la enfermedad en el 90% de los pacientes. Pero algunos pacientes pueden tenerla normal durante todo el curso de la enfermedad.

Las globulinas séricas están frecuentemente elevadas, aunque un aumento de la gamma-globulina es normal, el Alfa-globulina puede estar elevada y la albúmina disminuída. Los niveles de IgE son normales (58).

Pueden encontrarse pruebas serológicas para sífilis falso-positivas en el 25% de los casos y con la prueba FTA-ABS, un patrón de fluorescencia "arrosariado" para el antígeno de *T.pallidum*. El factor reumatoide se presenta en el 40% de los casos (5).

ANTICOAGULANTE LUPICO.

Fué primeramente descrito en LES y posteriormente en LES fármaco-inducido, otras enfermedades del tejido conjuntivo y carcinomas.

Es una inmunoglobulina IgG ó IgM adquirida identificada por la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada y el tiempo de coagulación no corregidos con plasma normal (59).

Está reducida la liberación de prostaciclina de la pared de los vasos, además, el anticoagulante lúpico reacciona con la fracción fosfolipídica de las plaquetas provocando trombosis en venas de piernas, riñón, cerebro y pulmón.

Puede ocurrir muerte fetal por trombosis de placenta, la que puede repetirse en embarazos subsecuentes. También puede haber trombocitopenia. Debe investigarse anticoagulante lúpico, en todas las mujeres con LES que han presentado abortos recurrentes (5,60).

HISTOLOGIA DE LA PIEL EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

No existe alguna alteración patológica especial en la piel, pero ayuda al diagnóstico una combinación de fallas.

La hiperqueratosis ortoqueratósica y los tapones queratósicos de los folículos pilosos y orificios glandulares son semejantes a los que presenta el LED.

Puede haber alguna atrofia ó acantosis irregular en el estrato espinoso. Es frecuente la licuefacción del estrato basal. Se ha reportado necrolisis epidérmica (61). Puede haber edema de la dermis y formación de vesículas en la unión dermoepidérmica con dilatación de vasos superficiales e infiltración linfocitaria perivascular.

En lesiones papuloides puede haber depósitos de mucina en dermis (41).

Algunas veces el infiltrado está ampliamente distribuido en la porción superior de la dermis, haciendose más pronunciado en las lesiones crónicas.

Con el empleo de acs, monoclonales se ha demostrado que el infiltrado consiste de linfocitos T abundantes y células Ia-positivas con porcentaje menor de linfocitos B y macrófagos. En igual porcentaje se encuentran los linfocitos T cooperadores/inducidos y los linfocitos T supresores/citotóxicos.

En el tejido elástico puede haber fragmentación , separación y edema.

Son raras las alteraciones de la pared vascular, pero pueden presentarse cambios hialinos y degeneración fibrinoide (61,5).

INMUNOFLORESCENCIA INDIRECTA. BANDA LUPICA.

La banda lúpica, fenómeno inespecífico que consiste en el depósito de inmunorreactantes en la membrana basal de la unión dermoepidérmica, se demostró originalmente en piel afectada de pacientes con LES por Burham y colaboradores en 1963, un año después el depósito de inmunoglobulinas se demostró en piel no afectada de enfermos con LES (62).

Con el tiempo, el depósito de inmunorreactantes se ha reportado en múltiples enfermedades, entre las que se encuentran: la enfermedad mixta del tejido conjuntivo, esclerosis sistémica progresiva, dermatomiositis, el síndrome de Sjögren, la miastenia gravis, en las porfirias, el granuloma anular, la dermatitis herpetiforme, el liquen plano, la rosácea, dermatitis solar, la necrobiosis lipóidica, amiloidosis, enfermedad injerto contra huesped, queratosis actínicas, psoriasis, el pioderma gangrenoso, la sarcoidosis, penfigoide, .. etc.

Sin embargo, en estas enfermedades los depósitos en la unión dermoepidérmica son menos importantes y de menor intensidad que en la pared de los vasos.

Se han postulado dos teorías para explicar la etiología de la banda lúpica:

1. La banda lúpica representa depósitos tisulares de los complejos inmunes circulantes, por lo que son iguales los complejos inmunes que se depositan en piel y riñón.
2. La segunda, propuesta por Gillian, sugiere que durante la proliferación epidérmica el ADN desnaturalizado por las radiaciones

ultravioleta principalmente, difunde através de la zona de la membrana basal donde se une a los autoanticuerpos y se observa como depósitos granulares de IgG dando positiva la inmunofluorescencia directa.

En LE los hallazgos son los siguientes:

En el LED es positiva en un 90% en piel afectada; en piel sana es negativa, por otro lado en LES es positiva en el 90% en piel afectada y en el 60% en piel no afectada (63).

Se considera importante precisar el patrón de depósito de inmunofluorescencia tanto por la correlación clínica implícita, como por el punto de vista descriptivo-morfológico.

Algunos autores sólo han encontrado bandas homogéneas en las lesiones hiperqueratósicas y atróficas en LED y LES y un patrón de filetes agrupados en las lesiones eritematosas y edematosas, otros autores han encontrado correlación entre la banda y la evolución clínica de la enfermedad (6).

La intensidad de la banda en la piel clínicamente sana se relaciona con la presencia de anti-ADNn, por lo que las mediciones objetivas de intensidad fluorescencia en la unión dermoepidérmica en piel sana en LES podría servir para el pronóstico, ya que los anti-ADNn se han relacionado con la actividad de la enfermedad (6,57).

Las inmunoglobulinas que se depositan más frecuentemente pueden ser IgG ó IgM aisladas o combinadas. Otras combinaciones pueden ser: IgG con IgA ó bien IgG más IgM e IgA.

Al depósito de IgG sólo o combinada con otras inmunoglobulinas, se ha relacionado con actividad importante de la enfermedad, mientras que el depósito de IgM aislada se considera como un indicador de enfermedad clínica moderada.

Además de anticuerpos se pueden encontrar componentes de la vía clásica y alterna del complemento en la piel afectada en LED y LES y en piel sana en LES. En piel afectada puede encontrarse, además, depósitos de fibrina. Todo lo anterior nos sirve para resaltar el uso clínico práctico de la inmunofluorescencia indirecta.

Usos clínicos de la Banda Lúpica:

1. Diagnóstico diferencial entre LED y LES.

En lesiones de LED de menos de dos meses de evolución la BL puede dar falsas negativas. No todas las lesiones cutáneas de LE dan BL positiva, esto puede ser resultado de un catabolismo local acelerado de CI, con resolución gradual de las lesiones cutáneas.

2. Diagnóstico diferencial entre LES y otras enfermedades cutáneas morfológicamente semejantes.

Infiltración linfocitaria de Jessner, linfocitoma cutis, pseudopelada de Brocq y las reacciones a medicamentos, nunca presentan banda de IF en la UDE. En las enfermedades cutáneas que si la presentan se pueden encontrar diferencias histológicas.

Liquen plano papilar: se encuentran cuerpos coloides en dermis reticular y papilar; Pénfigo eritematoso: se observan depósitos en la UDE, pero también en la substancia intercelular; vagculitis cutánea: hay depósitos de la UDE, pero también intenso depósito de inmunoreactantes en vasos alrededor de éstos.

3. Diagnóstico diferencial con otras enfermedades del tejido conectivo.

La banda lúpica refleja un cambio dinámico en el depósito de inmunorreactantes y en piel clínicamente sana, tiene una alta especificidad para el LES.

4. Valor pronóstico.

La banda lúpica se relaciona a actividad y tiende a desaparecer con el tratamiento en algunos pacientes. El tratamiento de lesiones cutáneas con esteroides sistémicos y fluorinados, e inmunosupresores pueden negativizarla.

FENOMENO CELULAS-LUPUS ERITEMATOSO.

Fué descrito por Hargraves y cols. (14), y es la base para la prueba, células-LE que es positiva en el 80% de los pacientes.

Las células-LE son leucocitos polimorfonucleares que han fagocitado material nuclear homogéneo de leucocitos degenerados, en presencia del factor células-LE, que es un anticuerpo a desoxirribonucleoproteína (DNP) presente en la fracción gamma-globulina del suero.

Algunas masas grandes de material nuclear se encuentran extracelularmente y estas pueden ser rodeadas por leucocitos en forma de rosetas.

Las células-LE son sugestivas de LES, si se presentan en gran número pero se pueden ver ocasionalmente en otras alteraciones, como LED, esclerosis sistémica progresiva y artritis reumatoide (65).

El LES-fármacoinducido también presenta células-LE en más del 90%.

El valor de la prueba de células-LE se complementa con otras pruebas más específicas.

AUTOANTICUERPOS.

El concepto de anticuerpos autorreactivos circulantes tiene más de un tercio de siglo después de la demostración por Haseerick de que el fenómeno celular lupus eritematoso (LE) descrito por Hargraves era producido por la reacción de una fracción de gammaglobulina con material nuclear (14,66,67).

Durante este período, se han descrito múltiples autoanticuerpos con especificidad para diferentes constituyentes de células humanas en numerosas enfermedades (57). Sigue siendo debatido el papel que estos anticuerpos reactivos y sus respectivos complejos inmunes juegan en la patogénesis de estas enfermedades (ver inmunopatogénesis) (27).

Acorde con la descripción de nuevos anticuerpos a antígenos específicos, se han ido desarrollando nuevas técnicas para su detección con mayor sensibilidad y especificidad.

Existe alguna confusión entre la literatura reumatológica (68) y dermatológica entre la clasificación y nomenclatura para los distintos autoanticuerpos dirigidos a los diferentes antígenos celulares. A groso modo estos autoanticuerpos pueden dividirse en: dirigidos contra antígenos nucleares y contra antígenos citoplasmáticos; a su vez los antígenos nucleares pueden ser divididos en tres categorías:

- a) Los ácidos nucleicos ADN, ARN .
- b) Las histonas ó proteínas básicas.
- c) Las no-histonas ó proteínas ácidas.

Ha sido de particular importancia en el estudio de estos antíge-

nos, el reconocimiento de autoanticuerpos específicos asociados a determinadas enfermedades.

La piel es un órgano especialmente implicado en muchas de estas enfermedades, por lo que el dermatólogo debe estar informado acerca de la interpretación y valor de las diferentes pruebas para identificar dichos anticuerpos.

Los acs. producidos pueden ser específicos del LES, como el anti-ADNn ó anti-Sm, ó bién presentarse en otras enfermedades autoinmunes ó afines del tejido conjuntivo cuadro 1.

De la gran variedad de acs. (68), que pueden presentarse en los individuos que padecen la enfermedad, los más importantes detectados en la actualidad y su porcentaje de presentación se muestran en el cuadro 2 (57).

Lo anterior conduce al concepto de que el LES seonegativo sea actualmente una entidad clínica inexistente. Esto lo apoya el hecho de que el 60% de individuos con LES manifiesto pero con FANA-negativo, menos de 5% (57) y menos de 2% en otras series (5), presentaron positividad para otros auto-acs., del tipo anti-Ro/SSA, con pruebas más sensibles de inmunodifusión doble ó contrainmuno electroforesis.

Cuadro 1.

55

AUTOANTICUERPOS EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y OTRAS ENFERMEDADES REUMATICAS

<u>ANTICUERPOS</u>	<u>PRESENTACION</u>	<u>PATRON DE IF</u>	<u>ESPECIFICACION</u>
ADNn	LES	H y/o P	RIE,IDD,CIE,HA,FC,ELISA
ADNn y ADNss	LES y otras EDTC	H y/o P	RIE,IDD,CIE,HA,FC,ELISA
ADNss	EDTC y otras enferm. No se detecta		RIE,IDD,CIE,HA, FC,ELISA
DNP soluble	Cél. LE y LES-induc.	H y/o P	RIE,IDD,ELISA,Látex
H1,2A,2B,3y4	LES y LES-fármacoind.	H y/o P	FC,especial de IF,RIE
Histona (H3)	EDTC indiferenciada	Moteado	RIE,ELISA
Smith (Sm)	LES	Moteado	IDD,CIE,HA,ELISA,FC
RNPn (Mo)	EMTC y LES	Moteado	IDD,CIE,HA,ELISA,FC
RNPc (Mu)	LES	Nucleolar	IDD
Scl-70	ESP	Moteado	IDD
Centrómero	CREST	Moteado	Ninguna
SS-A (Ro)	SS, LESC y LES	Negativo	IDD,ELISA,CIE (Wilg ²)
SS-B (La, Ha)	SS y comps. relacs.	Moteado	IDD,ELISA,CIE
Ma	LES	?	IDD
RANA	AR y GS + AR	Negativo	IDD (Wilg ² á células Raji)
SL	LES/SS	Moteado ?	IDD
PM-1 (PM/Scl)	Miositis/ESP	Moteado	IDD
Jo-1	Polimiositis	Citoplásmico ?	
Mi-1	Dermatomiositis	?	
PCNA (Ge, LE-4)	LES	Moteado	IDD
NSpI, NSpII	SS y otras EDTC	Moteado	Ninguna
Nucleolar	ESP y LES	Nucleolar	
Matriz nuclear	LES y ETC indifer.	Moteado	Ninguna

Manual of Clinical Laboratory Immunology 1986;737-8

Abreviaturas no frecuentes en el texto:RIE-Radioinmunoensayo, IDD-Irnodifusión doble, CIE-Contraelectroforesis, HA-Hemaglutinación, FC-Fijación de complemento, ELISA-Electroinmunoensayo enzimático, EDTC-Enfermedades difusas del tejido conectivo, EMTC-Enfermedad mixta del tejido conectivo, ESP-Esclerosis sistémica progresiva.

Cuadro 2.

FRECUENCIA DE ANTICUERPOS EN LES

	%
ADNn	50-70
Sm	21-30
DNP	70
Histonas	60-80
RNP	30-40
Ro/SSA	30-40
La/SSB	15-20
rRNP	10
PCNA	10
Su	Variable
MA-1	Variable
ADNcs	Variable

Clin Med NorTEAM 1986;2:241-70.

PATRONES DE INMUNOFLUORESCENCIA.

Los AAN de diferentes antigenicidad producen diferentes patrones de inmunofluorescencia (IF), dependiendo de la distribución de los componentes celulares.

Si un suero contiene 2 ó más tipos diferentes de auto-acs., lo que es frecuente, puede presentarse una combinación de patrones de IF. El cuadro 3. muestra los diferentes sistemas de clasificaciones de los patrones de IF. (66,57).

Los reumatólogos y los laboratorios clínicos han reconocido comúnmente cuatro patrones de IF: homogéneo, periférico, nucleolar y moteado, sin embargo algunos investigadores; Burnham entre ellos, manifiestan que aun pueden ser reconocidos otros patrones de relevancia clínica (69).

Recientemente, estudios de Eng Tan y otros (70) han apoyado el punto de vista de Burnham.

Este último ha reconocido dos categorías mayores de patrones de IF: particulado y no particulado. Su sistema difiere en dos cosas: el reconocimiento de un patrón leucocito-específico y la designación de un patrón moteado verdadero como una entidad distinta (69).

El reconocimiento del patrón leucocito-específico está basado en el hecho de que su sustrato, bazo humano, está formado por diferentes tipos celulares, incluyendo leucocitos polimorfonucleares humanos. Estos leucocitos no están presentes en la mayoría de los otros sustratos comúnmente usados cuadro 4.

Cuadro 3.

SISTEMAS DE CLASIFICACION DE LOS PATRONES DE INMUNOFLUORESCENCIA
DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

58

TRADICIONAL	BURHAM	SONTHLIMER
	No Particulado	Continuo
Homogéneo (difuso)	Homogéneo	Homogéneo
Periférico (marginal, velloso)	Periférico	Periférico
Moteado (fibrilar)	Leucocitoespecifico	Discontinuo
Nucleolar	Particulado	Nucleolar
	Nucleolar	Moteado discreto (anticentrómero)
	Moteado	Particulado
	Verdadero anticentrómero	
	Otros particulados	
SUBSTRATOS	Hígado o riñón de roedor	Bazo humano
		Células Hep-2

Cuadro 4.

SUBSTRATOS USADOS PARA LA DETECCION
DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

HUMANOS	NO HUMANOS
Impronta de bazo	Timo de conejo
Epidermis	Hígado y riñón de roedor
Riñón	Células tumorales de ascitis de roedor
Tiroides	Epidermis bovina
Células endometriales	Cromosomas de Drosophila
Leucocitos	
Células de líneas tumorales	
KB	
Hep-2	
Cromosomas	

Este patrón fué originalmente reportado por Faber y Elling (71) sólo que ha sido poco comentado.

El reconocimiento del patrón moteado verdadero como una entidad distinta, vista frecuentemente en pacientes con síndrome de CREST ó ESP ha sido recientemente confirmado por otros (70).

Estos investigadores han demostrado que el suero que produce discreta fluorescencia moteada con el núcleo en interfase produce al mismo tiempo fluorescencia centromérica en células en metafase.

Sontheimer basado en los estudios de Burnham formuló una clasificación de patrones de IF usando el sustrato Hep-2.

Esta línea celular deriva de un carcinoma epidermoide laríngeo humano y se encuentra disponible comercialmente.

Este sustrato, como otros (línea celular tumor KB) ofrece la ventaja de ser de origen humano y de proveer células en diferentes estadios del ciclo celular con núcleos grandes y núcleos múltiples.

El cuadro 5. correlaciona la especificidad antigénica con los cinco distintos patrones de IF que pueden ser vistos con este sustrato. Esta clasificación categoriza los patrones como aquél en que la fluorescencia nuclear es continua a través de todo el núcleo (homogéneo) ó con fluorescencia en la periferia (periférico) y aquellos en que la fluorescencia es discontinua (nucleolar moteado discreto-centromérico- y particulado).

Pueden considerarse patrones-enfermedad-específicos: periférico (LES), nucleolar (ESP), y moteado discreto-centromérico-(ESP,

Cuadro 5.

Especificidad antigénica y patrones de inmunofluorescencia que aparecen con el substrato de células Hep-2

<u>PATRONES DE INMUNOFLUORESCENCIA</u>	<u>ESPECIFICIDAD ANTIGENICA</u>
Continuos	
1. Homogéneo	Desoxirribonucleoproteína Histonas
2. Periférico	ADNn
Discontinuos	
3. Nucleolar	ARN nucleolar 4-6 S
4. Moteado discreto (centromérico)	Cinetocoro
5. Particulado	Proteínas nucleares salino- extraíbles (RNP, Sm, SS-B/La)

CREST). Los dos patrones restantes, homogéneo y particulado, no son específicos, sobre todo si se encuentran en títulos bajos (72).

Sontheimer estima que es justificable considerar como un patrón distinto al patrón centromérico ya que se ha confirmado que es enfermedad-específico. Este y el particulado han sido aglutinados en el pasado con la designación de "moteado". También cabe pensar que una ó más de las diferentes configuraciones de IF nuclear aglutinadas con la designación de "particulados" podrían tener correlación clínica específica en el futuro (66).

Estudios preliminares han indicado que uno de los patrones particulados (fibrilar moteado-semejante) es producido directamente por los acs. Ro/SSA o por otros acs. nucleares reactivos presentes en el suero de pacientes que contienen anti-Ro/SSA (73).

ANTICUERPOS A ADNn. (ADN nativo ó de cadena doble).

Los anticuerpos a ADN se detectaron inicialmente en pacientes con LES y se consideran un signo serológico constante de la enfermedad. Sin embargo, resulta evidente que la molécula de ADN contiene múltiples epítopes y que los acs. a ADN pueden incluir un grupo heterogéneo de Igs con especificidad variable (74).

Los acs. contra ADnI de doble cadena son menos frecuentes que los de cadena simple y están dirigidos contra determinantes desoxirribosa-fosfato, por lo que presentan una importante relación con LE y hay relación de sus niveles con la actividad de la enfermedad en muchos pacientes (74,68).

Los individuos que presentan estos acs. a menudo sufren de nefropatía (75), y la mayoría presentan hipocomplementemia y banda lúpica positiva (47).

Hay datos que indican que los complejos ag-ac a base de acs. contra ADNn, participan en forma directa en la patogénia de la glomerulonefritis en LES. Los estudios en líquidos de elución de sujetos con LES que fallecieron por nefropatía han demostrado una mayor concentración de este tipo de acs. (76).

Los acs. ADNn circulantes están siempre presentes cuando la enfermedad está activa (5,68) y pueden incluso estar presentes aún en ausencia de factores nucleares (5,68).

La técnica de Farr era usada antes de la técnica actual más específica con *C. luciliae*. En la primera técnica el ADN-radiomarcado se incubaba con el suero problema y los complejos ADN-antiADN

formados se precipitaban con fosfato de amonio al 50%. La comparación de la radioactividad en el sobrenadante y el precipitado daba la llamada actividad ligada al ADN. Se consideraban anormales los valores por arriba del 30%. La prueba resultaba positiva en el 83% de los pacientes con LES y de 100% en aquellos con enfermedad activa. En cuanto a la titulación de acs. anti-ADNn.

Un aumento en los niveles podría preceder una exacerbación y los niveles bajos se asocian con remisión de la enfermedad (5,74).

En LES fármaco-inducido se presentan valores normales así como en otras enfermedades en que se presentan AAN.

Con la técnica que usa *C. luciliae* títulos 1:160 ó mayores sugieren LES activo y se presentan frecuentemente en pacientes con nefritis activa (68).

ANTICUERPOS CONTRA ssADN. (ADN de cadena simple).

En la gran mayoría de los enfermos con LES se observan anticuerpos contra ADN de cadena simple. Sin embargo, también aparecen en individuos con otras enfermedades del tejido conjuntivo. En el LES la especificidad de los anticuerpos dirigidos contra los determinantes antigénicos del ADN de cadena simple (nucleótidos de purina y pirimidina) es mucho menor que la de los dirigidos contra el ADNn.

No obstante, estudios recientes sugieren que los ADNss pudieran tener importancia en LES. Se ha descrito un grupo de pacientes AAN-negativos, ADNss positivos que cumplieron con los criterios de la ARA para diagnóstico de LES (68,74).

Además, se ha observado que los individuos con LES y nefropatía grave, vigilados por años, poseían acs. contra ADNss. fijadores de complemento (47,68). Los exámenes repetidos de los sueros de estos pacientes no demostraron ADNn.

Otra prueba más que sugiere la importancia patológica de ADNss en la génesis de nefropatía ha sido la observación de que estos aparecen en mayor concentración en el líquido de elución renal, de sujetos con LES que fallecieron por nefropatía. (76).

ANTICUERPOS CONTRA DESOXINUCLEOPROTEINA FORMA SOLUBLE. (DNP).

Los anti -DNP se consideran directamente implicados con el factor celular LE. Su porcentaje de presentación en LES llega a ser hasta del 70%.

Su reactividad antigénica está dirigida contra el complejo ADN-histona. Se presentan también con alta frecuencia en el LES-fármacoinducido. A la IFI pueden presentar un patrón periférico, homogéneo ó ambos (47,68).

ANTICUERPOS ANTI-HISTONAS.

Los anticuerpos dirigidos contra histonas (H1, H2A, H2B, H3 y H4) se han reportado en LES, LES-fármacoinducido y artritis reumatoide, se considera que los pacientes que presentan dichos anticuerpos tienen una menor incidencia de daño renal y del SNC, así como de alopecia, anemia y disminución del complemento (68).

Los diferentes tipos de histonas pueden presentar distintos determinantes antigénicos. A la inmunofluorescencia indirecta pue-

den presentarse, patrón periférico, homogéneo ó ambos.

El ac. anti-histona (H3) se ha relacionado más directamente con la EMTC, su determinante antigénico es H3 y a la inmunofluorescencia presenta patrón moteado (5,68).

ANTICUERPO SMITH. (Sm).

El anticuerpo contra el antígeno Sm se encuentra en aproximadamente 25-30% de los pacientes con LES. Este anticuerpo se considera como altamente específico para LES debido a que no ha sido detectado en individuos normales ni en pacientes con otras enfermedades (68).

Los enfermos con estos anticuerpos al parecer padecen una forma más benigna de LES que los que posee anti-ADN (78).

Asimismo, existen datos que sugieren que, los pacientes con dichos anticuerpos están expuestos a sufrir nefropatía y fenómeno de Raynaud, estudios recientes han reforzado su relación con mayor incidencia de encefalitis (57,80).

Sin embargo, es difícil valorar la participación de los anticuerpos contra Sm, porque este sistema también se detecta en el suero de individuos con LES que presentan anticuerpos contra nRNP, ADN ó ambos. Son infrecuentes los pacientes que presentan anticuerpo "puros" contra Sm (47).

ANTICUERPOS CONTRA nRNP.

Los anticuerpos contra nRNP se presentan en el 30-40% de pacien-

tes con LES. (57,80), pero no son específicos de esta enfermedad, se consideran característicos de la enfermedad mixta del tejido conectivo EMTC aunque pueden presentarse también en artritis reumatoide y esclerosis sistémica progresiva.

También se han reportado en LES-fármacoinducido (81).

Fue identificado por Mattiolo y Reichlin con técnica de inmunodifusión doble (47). Produce un patrón moteado, a la IFI, es sensible a la ribonucleasa y tripsina a diferencia del ag. Sm, la combinación de estos dos ha sido referida como complejo antígeno extractable nuclear, complejo ENA (68).

Se han empleado diversas técnicas para detectar estos anticuerpos. Si bien las técnicas de inmunodifusión son más específicas son, a su vez menos sensibles que hemaglutinación, la cual tiene la desventaja de que puede detectar juntos anti-Sm y anti-nRNP, ya que los determinantes antigénicos de Sm y nRNP pueden presentarse en la misma molécula. Se ha utilizado también la contraímmunoelectroforesis.

Con base en estudios de series de pacientes parece ser constante que pacientes con LES que presentan RNP puro muestran una incidencia mayor de fenómeno de Raynaud y una baja frecuencia de enfermedad renal. Parece estar menos definida su coexistencia con miositis y esclerodactilia (82).

Otros investigadores han demostrado una menor frecuencia de alopecia difusa no cicatrizal, cambios en la pigmentación y lesiones discoides cicatrizales en pacientes RNP-positivos (83).

La banda lúpica suele ser negativa ó demuestra el depósito de IGM puro (83).

Algunos pacientes RNPn-positivos muestran patrón de fluorescencia nuclear *in vivo* en células epidérmicas de fragmentos de piel obtenidos de zonas de aspecto normal (82).

El punto más importante a destacar es que los pacientes RNPn-positivos "puros" con LES, tienen menor frecuencia de enfermedad renal y por consecuencia un pronóstico más satisfactorio (47,5).

ANTICUERPOS SS-A (Ro) y ANTICUERPOS SS-B (La, Ha).

Los primeros en describir los anticuerpos contra Ro en LES (47) fueron Clark y cols. en 1969. En 1975 Alspaugh y Tan describieron la presencia de anticuerpos de precipitina contra un "antígeno A" en el Síndrome de Sjögren (SS) (84).

Estos sistemas corporales son inmunológicamente idénticos. Era punto de controversia el sitio donde estaba ubicado el ag. Ro(SS-A). La publicación inicial describió que estaba situado en el citoplasma, pero el artículo de Alspaugh y Tan, señaló un sitio nuclear. Los datos más recientes con técnicas de purificación cuantitativa de precipitina e inmunofluorescencia, han demostrado que el anticuerpo "puro" contra Ro se tiñe sólo en el citoplasma (47), y está dirigido contra una glicoproteína citoplásmica ácida.

Los pacientes con anticuerpos anti-Ro son más tendientes a presentar HLA B8 y DRW3 (5).

Con frecuencia los anticuerpos de este tipo aparecen junto a

otros dirigidos contra una macromolécula sensible a ribonucleasa llamada La. Este anticuerpo es idéntico al llamado B en el síndrome de Sjögren (SS-B), está situado predominantemente en el citoplasma y dirigido contra proteína RNA, citoplasmática, y muestra una coloración particulada en el núcleo de células de origen humano.

Ambos anticuerpos pueden detectarse por inmunodifusión doble en gel usando timo de ternera (La) y extracto de bazo humano (Ro).

Datos recientes con empleo de radioinmunovaloración indicaron que en promedio 50-60% de pacientes Ro-positivos también presentan anticuerpos contra La. Ambos, son infrecuentes en la población normal.

En una serie se observaron sólo 6 individuos Ro-positivos, de 5,000 personas que no padecían ninguna enfermedad del tejido conjuntivo (47).

El ac. SS-A(Ro) se encuentra en el 60-70% de pacientes con SS y en 30-40% de pacientes con LES (57). Se ha encontrado una fuerte relación entre este anticuerpo y la dermatitis fotosensible en región malar (57), la nefropatía, el factor reumatoide y las deficiencias tempranas del complemento, especialmente C2 (80,85).

En una valoración más reciente por Synkowski y Provost (86), de anticuerpos séricos en individuos con LES, en busca de lesiones discoides, fotosensibilidad, eritema malar y vasculitis cutánea y asociación con anti-Ro, no se encontró una relación estadísticamente significativa, si bien los individuos con LES que tuvieron anticuerpos contra Ro "puro", mostraron más signos cutáneos.

Lo anterior sugiere el paso transplacentario de estos anticuerpos de la madre al producto.

Ha existido también una fuerte controversia en relación con el LES AAN-negativo que presenta anti-Ro-positivo (ver LES AAN-negativo).

Los anticuerpos anti-La(SS-B) se detectan en el 15% (57) al 30-40% (80) de pacientes con LES. Se detectan en un gran porcentaje (60%) de pacientes con SS, pero descartando los casos de superposición LES/SS, parece que no hay alteración clínica característica que se asocie a la presencia de anti-La(SS-B).

ANTICUERPO PCNA. (Ga, LE-4) ciclina.

Los anticuerpos al ag. nuclear celular proliferante (PCNA) no son reactivos en células en interfase, pero reaccionan con células rápidamente proliferantes ó células estimuladas con mitógenos. Su determinante antigénico parece ser la proteína 33-kDa.

Este anticuerpo es detectado por inmunodifusión en LES, en poco menos del 10% de los casos (57), y en otras enfermedades difusas del tejido conjuntivo.

Con la posible excepción de mayor presencia de linfoproliferación, los pacientes con LES no muestran alteraciones clínicas características con este anticuerpo.

Este anticuerpo puede ser usado como prueba biológica para identificar células proliferantes ó células blastoides, como aquellas que se presentan en pacientes leucémicos o bajo crisis blag

toide.

ANTICUERPO a Ma.

El LES con anticuerpos al ag. MA fué identificado como subgrupo de LES en que se presentaba enfermedad severa caracterizada por lesiones cutáneas recalcitrantes, hipocomplementemia, enfermedad renal severa y manifestaciones neurológicas.

Los pacientes con anticuerpos. Ma presentan una forma más severa de LES que aquellos con anticuerpos Sm y ADN sin anticuerpos Ma (57,68).

La presencia de antígenos MA circulantes fué observada en tres pacientes con LES inmediatamente antes de la aparición de nefritis, esta asociación sugiere que los complejos inmunes antígeno Ma-ac. pueden formar parte del daño tisular mediado por complejos inmunes (68).

ANTICUERPOS SCL-70.

Los anticuerpos al antígeno Scl-70 fueron originalmente llamadas Scl-1. Estos anticuerpos han sido descritos en aproximadamente 20% de pacientes con esclerosis sistémica progresiva. Recientemente se ha descrito que estos AAN específicos se asocian a pacientes con una forma más agresiva del LES (68).

ANTICUERPOS A PM-1 Y Jo-1.

Varios AAN específicos se han asociado con polimiositis. Los an-

tígenos PM-1 fueron originalmente reportados en el 64% de pacientes con polimiositis y en el 87% de pacientes con superposición polimiositis-esclerodermia. Un estudio subsecuente de correlación interlaboratorios mostró que las reacciones ag-ac PM-1 estaban formadas por múltiples sistemas precipitantes (68).

Sin embargo, la línea de precipitina PM-1 fué hallada con alta frecuencia en pacientes con síndrome de superposición polimiositis-esclerodermia. Estos pacientes presentaban cambios cutáneos compatibles con ESP y síntomas de polimiositis clásica.

Recientemente, el sistema Jo-1 fué descrito en asociación con polimiositis y parece ser un marcador importante de esta enfermedad.

ANTICUERPOS A RANA.

Se ha observado una reacción positiva de precipitina en el suero de algunos pacientes con Artritis reumatoide.

Esos sueros con extractos celulares de linfocitos B diploides humanos (células Wil₂).

El anticuerpo fué llamado primero AR precipitina y fué observado en el 67% de pacientes con AR seropositiva y en 62% de pacientes con SS asociado a AR (68).

En estudio subsecuente, el antígeno nuclear reactivo a la precipitina AR fué diferente del antígeno nuclear Epstein-Barr y fué llamado ag. nuclear asociado a AR(RANA).

Aunque RANA no se detecta en linfocitos normales, existen eviden

cias de que RANA podría ser inducido en linfocitos normales transformados por el virus de Epstein-Barr.

La línea celular linfoblastoide $W1_2$ contiene ags. relacionados al virus de Epstein-Barr acorde con el genoma del virus, sugiriendo una relación entre el virus de Epstein-Barr y AR.

TECNICAS PARA DETERMINACION DE AAN.

INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA.

Se han desarrollado muchas técnicas para detectar AAN, pero la prueba de fluorescencia-AAN (FAAN) sigue siendo la más ampliamente usada y aceptada. Muchos laboratorios usan esta técnica antes que otras que son usadas posteriormente para definir la especificidad de los anticuerpos como: la hemaglutinación, inmunodifusión, contraelectroforesis, el radioinmunoensayo y el inmunoensayo enzimático (ELISA).

Comparada con estas técnicas más elaboradas, la FAAM tiene la ventaja de su sensibilidad, reproductibilidad y fácil realización. Con esta prueba se detecta un amplio rango de AAN debido a que la mayoría de los ags. están presentes en los sustratos disponibles.

Los AAN de pacientes con enfermedades difusas del tejido conjuntivo no tienen especificidad tisular ni de especie. La excepción sería aquellos que específicamente reaccionan con el núcleo de leucocito humano y el antígeno A del síndrome de Sjögren (SSA/Ro).

Una FAAN-negativa no excluye el diagnóstico de LES, pero daría pie a considerar otros diagnósticos.

TECNICA.

La adecuada realización de FAAN depende de varios factores técnicos, uno de los más importantes es la elección de sustrato

(66) Cuadro 4.

Varios estudios han evaluado algunos de estos substratos hallándolos semejantes en su habilidad cualitativa para detectar AAN, pero muy diferentes en su habilidad cuantitativa para los títulos de anticuerpos.

La experiencia de la década pasada ha apoyado el punto de vista de que para considerar una FAAN-negativa, tiene que hacerse determinación en al menos dos substratos diferentes. Los de elección en la práctica incluyen cultivos celulares (p.e.Hep-2). ó secciones congeladas de riñón ó hígado de rata. Se observa menor frecuencia de falsos negativos si se usan cultivos celulares como substrato ya que algunos ags. son más abundantes en estos que en el hígado ó riñón. Asimismo, si los sueros son inicialmente probados en cultivos de tejidos se observa también una menor frecuencia de resultados falsos-negativos. E to se explica porque las células cultivadas tienen núcleos grandes y altas concentraciones de algunos antígenos.

Una recomendación práctica es usar inicialmente las secciones de los órganos congelados como substrato y, si los resultados son equivocados, analizar los sueros en cultivos celulares y viceversa.

Otros de los factores técnicos que han limitado la reproductibilidad inter e intralaboratorio de los resultados de FAAN han sido:

- a) Incapacidad para definir títulos y especificidad de los acs.
- b) Las diferencias entre calidad y confirmación de los microscopios ópticos comunmente usados.

- c) Los antisueros fluorescente-conjugados con concentraciones, especificidad y relación fluorescencia/proteína diferentes.

Con el fin de corregir estas fallas, se recomienda sueros con especificidad definida y microscopios con fluorescencia graduada en todos los laboratorios que desarrollan estas técnicas.

DESARROLLO.

Secciones congeladas de riñón.

Equipo: Criostato, agitador, tubo prueba, tubos standard, pipetas, cámara húmeda, porta objetos, cubreobjetos, recipiente para tinción y microscopio de fluorescencia.

Reactivos: Solución salina fosfatada (fosfato de sodio 0.01 M, Ph: 7.3; cloruro de sodio 0.14M), reactivo acetona, fluoresceína conjugada anti-humana fracción II, metasilicato de sodio, medio de montaje (glicerol al 50% en barbital de sodio al 0.05 M con pH: 8.6) y suero prueba.

Animales: Los ratones hembras de la cepa Swiss-Webster.

Preparación: Sumergir los portaobjetos en la solución de metasilicato de sodio por 10 minutos, permitiendo que sequen al aire y se almacenan a temperatura ambiente para su uso futuro. La cubierta de metasilicato permite la adhesión del corte del órgano al portaobjetos, previniendo la pérdida durante el lavado. Durante la incubación de los portaobjetos con el suero prueba y el conjugado de fluoresceína, es importante prevenir la deshidratación

por exposición al aire ambiental. Se puede improvisar una cámara húmeda, al poner las laminillas en una cubierta húmeda y entonces cubrirlas en un recipiente poco profundo. Antes de ser usado el suero tiene que ser calentado a 56°C por 30 minutos para inactivar el complemento.

Las diluciones de suero de 1:4 y 1:16 son preparadas con la solución salina fosfatada.

PROCEDIMIENTO:

1. Los riñones se remueven rápidamente del animal, las membranas circundantes se disecan y se secciona el riñón a la mitad por su eje longitudinal para conservar su forma arriñonada.
2. Los riñones se colocan en la superficie de las cápsulas de aluminio que contienen el medio de congelante y se congelan en nitrógeno líquido ó en un baño de acetona sólida y CO₂. El tejido congelado embebido puede ser almacenada de 4 a 6 semanas en un congelador que no escarche de -20 a preferencia -70°C.
3. Las secciones del riñón se montan en laminillas cubiertas con metasilicato de sodio.
4. Las laminillas deben ser usadas el mismo día, preferentemente pero pueden ser almacenadas por varios días a -20°C en contenedores especiales para prevenir la deshidratación excesiva.
5. Antes de su uso las laminillas se fijan en acetona a la temperatura ambiente por 10 minutos y luego con aire ambiental.
6. Se colocan aproximadamente 0.1 ml. del suero prueba en el tejido seccionado con pipeta y se encubran a temperatura ambien-

te por 30 minutos en la cámara húmeda, los controles conocidos tanto positivos como negativos se prueban con cada grupo de laminillas la confusión entre ellos puede ser prevenida marcando una línea con lápiz graso entre ellas.

7. El exceso de suero se remueve inicialmente con un enjuague leve con solución salina fosfatada en toda la laminilla y entonces se lava el tejido con una agitación leve 2 veces, con la misma solución con intervalos de 5 minutos en un agitador oscilante a una velocidad de aproximadamente 45 oscilaciones por minuto.
8. La fluoresceína conjugada polivalente de Ig-antihumana se coloca sobre el tejido e incuba por 30 minutos a temperatura ambiente.
9. Las laminillas se lavan en la solución salina, como en el paso No. 7, y se montan con cubreobjetos en solución amortiguado, de glicerol-barbital.
10. Las laminillas se examinan con microscopio fluoroscópico, se anota el patrón y la intensidad (brillantes de la fluorescencia nuclear) se mide en una escala del 0-4.
11. Las laminillas pueden ser almacenadas a 4°C por varias semanas (68).

INTERPRETACION.

Si la FANA es positiva a diluciones de 1:4 y 1:16, se deben preparar diluciones de 1:64 1:256 y repetir la prueba. Esto es importante para determinar el título de acs. presente y porque puede cambiar el patrón de fluorescencia al diluir el suero.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

El patrón de IF proporciona un indicio de categoría de los ags. nucleares presentes (cuadro 1). Por ejemplo, dan un patrón moteado los acs. que se unen a Sm, RNP, SSA, un patrón homogéneo ó marginal lo pueden dar los ADN e histona y los anticuerpos a RNA 6 y 4S y proteínas nucleares dan un patrón nucleolar

. Hay que tener presente que la confiabilidad de la lectura del patrón de IF depende del tipo de substrato utilizado. El patrón de IF en los cultivos celulares es más fácil de leer por el tamaño de los organelos intracelulares. Por ejemplo, son fácilmente identificados los anticuerpos antinucleolares y los acs. anti-ADN y anti-histona y en los cromosomas son más fácilmente vis en metafase que cuando el núcleo se encuentra en interfase.

Los cultivos celulares son los substratos de elección para ciertos anticuerpos.

Se encuentran en alta frecuencia en el suero de pacientes con CREST los acs. contra centrómero cromosomal (cinetocromo) y estos producen en cultivos celulares un discreto patrón moteado tanto en metafase como en interfase . Los antígenos de proliferación nuclear celular (PCNA) presentes en el 10% de sueros de pacientes con LES se hallan en poca cantidad en riñón e hígado de ratón. Sin embargo aumentan en tejidos de rápida división como el timo y cultivo de tejidos de mamíferos.

Los anticuerpos anti-PCNA se caracterizan por un patrón moteado heterogéneo y el 50% de los núcleos pueden mostrarse débiles o no teñirse del todo.

Se detectan también en cultivos celulares los acs. a la matriz

nuclear, ó algunos antígenos nucleolares y a los antígenos que semejan el patrón anticentrómero (nuclear moteado I-NSpI y NSpII)

Algunos cultivos de tejidos estan especialmente preparados para detectar anti-SSA(Ro), pero la inmunodifusión es el método de elección para la detección de este ac. (47).

El hemoflagelado *Crithidia luciliae* es un sustrato que ha probado su utilidad para la determinación de anticuerpos específicos para ADN nativo. Este organismo posee una mitocondria gigante que contiene ADNn y que está relativamente libre de otros antígenos nucleares frecuentes, como las histonas. El cinetoplasto, que es más pequeño comparado con el núcleo, tiñe brillantemente cuando los acs. ADNn estan presentes. Los sueros que contienen anticuerpos anti-histona, ó anticuerpos a otros antígenos nucleares (Sm, RNP, SS-B) no presentan tinción del cinetoplasto.

El método de fijación del sustrato es importante porque algunos antígenos nucleares, como Sm y RNP nuclear, son altamente solubles y se pueden eludir o redistribuir dando FAAN falsos-negativos. Por esta razón los equipos comerciales debe ser cuidadosamente evaluados y los antisueros anti-RNP deben ser incluidos como control.

Se ha demostrado que los acs. a ADN y desoxirribonucleoproteína, que presentan patrones periféricos y homogéneo, pueden enmascarar otros patrones de IF y pueden intervenir para provocar la ausencia ocasional del patrón moteado en el suero de pacientes con anticuerpos a RNP nuclear. Se ha sugerido que el patrón marginal ó periférico es equivalente a la presencia de anti-ADN, sin em-

embargo, el suero que contiene unicamente anticuerpos anti-histona puede producir también patrón periférico, particularmente cuando se usan cultivos celulares.

Aunque la FAAN es altamente confiable como ayuda diagnóstica, debe prestarse atención a algunas fallas que podrían ayudar a una mejor interpretación de los resultados.

Primero: La alta sensibilidad de la prueba permite la detección de AAN en pacientes con otras enfermedades reumáticas

Así tenemos que, pueden dar FAAN positiva por arriba del 20% de parientes cercanos de pacientes con enfermedades difusas del tejido conjuntivo EDTC, 75% de individuos viejos sin enfermedad aparente y el menos el 2% de la población normal (88).

Segundo: El test puede ser negativo en algunos casos de LES y otras enfermedades afines que tengan acs. sólo a los constituyentes citoplasmáticos (88,89). Eso incluye: los anticuerpos contra ribosomas, mitocondrias, lisosomas, aparato de Golgi, filamentos intermedios y centrosomas.

Tercero: El FANA no detecta todos los AAN conocidos. Esto es particularmente cierto para el suero de pacientes con el síndrome de Sjögren, polimiositis y esclerodermia para las cuales presenta títulos bajos o negativos de anticuerpos mientras que estas enfermedades pueden presentar altos títulos con otras técnicas.

Cuarto: Debido a la medición de anticuerpos de muchas especificidades, y que no siempre cuantifican los títulos de acs.

la FAAN no es muy útil en el seguimiento de la evolución clínica de las enfermedades difusas del tejido conectivo.

INMUNOFLORESCENCIA CON CRITHIDIA LUCILIAE PARA ANTI-ADNn.

La utilidad práctica de la medición de anti-ADN ha permitido el desarrollo de numerosas técnicas para su cuantificación. La mayoría de estas han incluido la mezcla de sueros prueba con ADNn radiomarcado, seguido de la cuantificación de la radioactividad después de la precipitación ó filtración del complejo ADN-anti ADN. Sin embargo, la preparación y radiomarcaje del ADNn para ta les técnicas puede permitir la exposición a otros determinantes, como ADNss, con pérdida de especificidad de los acs. dirigidos contra los determinantes ADNn.

El hemoflagelado *Crithidia luciliae* ha resultado una fuente de ADNn útil para la detección de anti-ADN. Este organismo contiene un cinetoplasto gigante que posee una gran concentración de ADNn con configuración circular (90).

El Cinetoplasto-ADN no está asociado con ARN ni proteínas nucleares.

El hemoflagelado *C. luciliae* no es patógeno al ser humano y puede ser mantenido y cultivado fácilmente. Con esta técnica se ha obtenido un sustrato conveniente para la detección de anti-ADN suprimiendo la necesidad de purificación del ADN.

Este método tiene la ventaja de permitir la detección de la Ig específica y la actividad para fijar complemento de los anticuer a ADNn usando anticuerpos específicos. Lo que ha permitido que este método sea de uso rutinario en la práctica clínica.

INDICACIONES CLINICAS

Son las siguientes: mayores para el uso de la prueba C.luciliae antiADN

1. El test se usa para diagnóstico de LES.

En contraste con la FAAN que tiene un alto grado de sensibilidad para esta enfermedad, pero bajo grado de especificidad, este metodo tiene un alto grado de especificidad y proporciona, con un muy buen rango de confiabilidad la adecuada cuando la confirmación del diagnóstico de LES en los pacientes en que se sospechaba clínicamente.

La detección de acs. a ADN nativo en títulos anormales es uno de los criterios para diagnósticos de LES revisados por la ARA en 1982 (91).

Esta prueba es también útil en pacientes asintomáticos con FAAN positivo, ya que el test anti-ADNn positivo apoya fuertemente la posibilidad de LES subclínico en ausencia de sintomatología.

Sólo el 2% de pacientes con otras alteraciones dan anti-ADN positivo por esta técnica.

La prueba es invariablemente negativa en LES fármaco inducido. raramente es positiva en pacientes con otras enfermedades autoinmunes, como hepatitis autoinmune ó glomerulonefritis autoinmune.

2. La cuantificación de anti-ADN es muy útil en el manejo de pacientes con LES.

Algunos estudios han apoyado una fuerte relación entre los títulos de acs. con actividad de la enfermedad y con nefritis

activa (92). Tales estudios han mostrado que elevados títulos de anti-ADNn por esta técnica están presentes en un 60% en lupus activo y en menos del 25% de pacientes con lupus inactivo.

Estos acs. se detectan, en títulos altos en 80-90% de los pacientes con nefritis lúpica (92,93).

Aproximadamente 80% de los pacientes con LE presentan anti-ADN detectables en algún momento de su enfermedad (93).

Dado que los títulos se encuentran en relación con la actividad de la enfermedad el test con *C. luciliae* es útil para medir la respuesta al tratamiento. Sin embargo, en ausencia de la enfermedad (94) un pequeño grupo de pacientes pueden presentar altos títulos de ADN por largos períodos.

No es claro el valor clínico de la determinación de la clase de Ig ó la actividad de fijación de complemento del anti-ADNn por estar presentes en la mayoría de los pacientes con LES activo anticuerpos a ADN de todas las clases de inmunoglobulinas, con IgG anti-ADN en títulos altos.

Aunque algunos autores ha sugerido que los anticuerpos fijadores de complemento a ADNn estan fuertemente asociados con involucro renal en LES, otros ha observado correlación de fijación de complemento con altos títulos de anticuerpos, sugiriendo que, la determinación de la actividad de fijación de complemento puede ser un reflejo de la cantidad de anti-ADNn presente.

Sin embargo, se considera que, la determinación de la clase de inmunoglobulina o la actividad de fijación de complemento de los anticuerpos anti-ADN es más de investigación que de interés práctico por el momento.

TECNICA.

Equipo y Reactivos: El equipo incluye laminillas, cubreobjetos, pipetas, cámara húmeda, mezclador oscilatorio y microscopio de inmunofluorescencia.

Los reactivos incluyen(SSF) solución salina fosfatada, inmunoglobulina anti-humana conjugada con isotiocinato de fluorescina (ITF) y solución salina fosfatada - glicerol 1:1 para la montura del cubreobjetos.

Preparación de *C. luciliae*.

Los organismos son mantenidos en medio de Cowperthwait modificado que consiste en lo siguiente:

Peptona pancreática tripticada digerida de caseína...	6.0 g
Polvo de extracto de levadura	1.0 g
Concentrado de extracto de hígado (1:20).....	0.1 g
Sucrosa	15.0 g
Hemin (preparado como sigue) en trietanolamina.....	5.0 g
Hemin recristalizado	25.0 g
Trietanolamina.....	2.5 ml
Agua destilada	2.5 ml

El medio de cultivo es llevado a un volumen de un litro con agua

destilada, y el pH se ajusta a 7.8 con HCl al 1 N. Los tubos de cultivo con 5 ml. de este medio se tapan con un tapón de algodón y se meten al autoclave por 15 minutos, después de haberse dejado enfriar a la temperatura ambiente, se inoculan con técnica estéril con tres o cuatro gotas de *C. luciliae* y estos organismos se incuban a 26° C. Cada 2 ó 3 días una gota de la suspensión se observa al microscopio de luz para buscar morfología y concentración de los organismos. Cuando la concentración es aprox. de 1×10^7 a 2×10^7 organismos x ml (aproximadamente a una semana de que se inició el cultivo) los organismos se subcultivan en medio fresco divididos en alicuotas y congelados a -70°C o cosechados por centrifugación durante 15 minutos a 2 mil revs. x min. El residuo (aproximadamente de 0.5 ml.) es lavado en solución salina y recentrifugado por 15 minutos dos veces después se suspende en 5 ml. de agua destilada que contiene 0.1% de albúmina sérica bovina.

Para preparar las laminillas se pipetea 10 microlitros de los organismos suspendidos y se colocan en manchas circulares dejándose secar al aire ambiental por 2 horas, luego se fija la preparación con etanol al 95% por 10 mins.

Se dejan secar por una hora y se almacenan a -20°C hasta que se usen. Las laminillas preparadas de esta manera pueden ser almacenadas hasta tres meses.

PROCEDIMIENTO:

Anti-ADN se detectan usando *Crithidia* por el procedimiento estándar de inmunofluorescencia indirecta como sigue:

1. Se coloca un volumen de 20 ul de suero prueba diluido y no diluido (1:10 en SSF) en el sustrato de *Cluciliae* y se incuba la laminilla en cámara húmeda por 30 minutos. Pueden hacerse dos pruebas en una laminilla si se marca con un lápiz graso.
2. Se remueve el suero con una corriente de solución salina fosfatada y se lava la laminilla en ella. Posteriormente, se somete a agitación continua por 10 minutos. El exceso de solución salina fosfatada se remueve dando un pequeño golpe a la laminilla en un papel secante.
3. Se coloca el sustrato con 20 ul de una dilución apropiada (normalmente 1:10) del conjugado de inmunoglobulina anti-humana isotiocinato de fluoresceína y la laminilla se incuba en cámara húmeda por 30 minutos.
4. Se lava otra vez la laminilla como se describió en el punto 2, en solución salina fosfatada por 10 minutos.
5. Se remueve el exceso de amortiguador, y se montan los cubreobjetos con una gota de glicerol-solución salina fosfatada.
6. Se examinan las laminillas en 1x1,000 con el microscopio de fluorescencia, y se registra la fluorescencia del cinetoplasto en una escala de 0 a 4+.

Al mismo tiempo se prueban con cada grupo de laminillas los sueros controles positivos y negativos. Si un suero da positivo en 1:10, se hacen diluciones sucesivas.

Para la detección de las clases individuales de inmunoglobulinas anti-ADN en el paso 3 anterior se usa antisuero conjugado específico-ITF contra IgG, IGM ó IgA humanas.

Para la detección de acs. fijadores de complemento a ADN, el suero prueba se incuba inicialmente a 56°C por 30 minutos, después con el anterior procedimiento se parte desde el punto 2 pasado . Se coloca suero humano normal fresco en el sustrato y se incuba la laminilla en cámara húmeda por 30 minutos. Después de ser lavada en solución salina fosfatada, como se describió en el punto 2, el sustrato es también tratado con el conjugado de fluoresceína antihumana y vuelto a incubar en cámara húmeda por 30 minutos. Las laminillas , se lavan, montan y evalúan como se describió en el punto 6.

INTERPRETACION:

Con la brillante tinción del citoplasto se traduce un test positivo para anti-ADN. Esta estructura es más pequeña que el núcleo y se encuentra frecuentemente cerca de la periferia del organismo. Puede observarse tinción nuclear en algunos casos, dado que el suero puede contener anticuerpos contra otros antígenos nucleares, además de ADNn.

La tinción del cinetoplasto debe ser diferenciada de la tinción brillante y localización periférica del mismo.

Pueden observarse ocasionalmente dos patrones adicionales de tinción: El organismo se tiñe cerca de la inserción del flagelo ó en la región del cuerpo basal. Estos son de significado incierto.

Hay una tinción pericinetoplasto sin tinción propia del cinetoplasto que semeja "un hoyo". Este patrón es también de signifi-

cado incierto y podría ser considerado negativo para acs. anti-ADN.

Una prueba se considera positiva con dilución 1:10 ó mayor. Una prueba positiva con suero no diluido es de menor especificidad diagnóstica para LES.

Deben hacerse más diluciones para determinar el grado máximo de positividad cuando el suero es positivo a la dilución de 1:10. Títulos de 1:160 ó mayores sugieren fuertemente LES activo y se presentan con frecuencia en nefritis activa.

Es necesario estandarizar continuamente el test contra controles positivos y negativos cuando se usa alguno de los reactivos comerciales, ya que puede haber variabilidad en la elaboración del sustrato de Crithidia. Otra desventaja es que los resultados son expresados en términos más semicuantitativos que cuantitativos (68).

Aun así las desventajas de esta prueba son relativamente menores comparadas con otras pruebas para detección de anti-ADN.

INMUNODIFUSION:

Si la Inmunofluorescencia para anticuerpos antinucleares es positiva, es importante determinar la especificidad inmunológica de los AAN. Ya que por ejemplo, la detección de un anticuerpo específico al antígeno Sm podría ser considerado un importante criterio diagnóstico para LES (91,95). Así como los anticuerpos al antígeno Scl-70 detectados en un paciente con fenómeno de Raynaud idiopático podría sugerir que este paciente podría progresar a la forma clínica de esclerosis sistémica progresiva. Por lo que la determinación de la especificidad inmunológica de los AAN tiene una importante significancia diagnóstica y pronóstica.

Varios métodos pueden ser usados para determinar la especificidad inmunológica de los AAN. Para ese fin bajo ciertas circunstancias han sido usadas , la inmunofluorescencia indirecta, la hemaglutinación, la contraelectroforesis, la inmunodifusión y ELISA.

La más ampliamente empleada en el presente es la técnica especial de Ouchterlony de inmunodifusión doble porque, provee la vía más fácil para diferenciar las variadas especificidades inmunológicas.

Esta es una prueba con alta especificidad, pero no tiene la sensibilidad de otras pruebas, como ELISA. Sin embargo, tiene la ventaja de que, a diferencia de ELISA, no requiere de antígenos purificados.

INDICACIONES CLINICAS.

Las pruebas para determinar la especificidad de los AAN estan indicadas en la evaluación de cualquier paciente en que se sospecha una Enfermedad difusa del tejido conjuntivo. En el pasado se había aceptado que la determinación de la especificidad de los AAN estaba clínicamente indicada sólo cuando la FANA fuera positiva. Sin embargo, investigaciones recientes han descrito pacientes con LES FANA-negativos.

Cuando se estudian con pruebas de inmunodifusión los sueros FANA-negativos de algunos pacientes han presentado positivas al ac. SSA/Ro (96).

Otra razón para determinar la especificidad de las AAN es revelar la relevancia clínica que tiene una FANA-positiva. No es infrecuente hallar un FANA-positivo en un paciente con síntomas inespecíficos como fiebre, linfadenopatía, y artralgia. La importancia clínica radica en determinar si la FANA-positiva aunda a esos síntomas corresponde al inicio de una Enfermedad difusa de tejido conjuntivo ó bien a títulos transitorios que pueden ser observados en una enfermedad infecciosa, tal como mononucleosis infecciosa. Si la especificidad inmunológica de este AAN fuera para el antígeno Sm, sería relevante ya que este antígeno no ha sido descrito en individuos normales y se considera un marcador inmunológico de LES. Sin embargo debe tenerse en mente que la ausencia de especificidad detectable de AAN no excluye el diagnóstico de LES (5,47,68).

Como se había mencionado, una de las desventajas de la técnica

de inmunodifusión doble de Ouchterlony para la determinación de especificidad de los AAN, es su limitada sensibilidad. Ya que la prueba depende de la inmunoprecipitación, debe estar presentes en el suero, grandes cantidades de anticuerpos precipitantes de tipo IgG e IgM, para ver las líneas de precipitación. Afortunadamente, la mayoría de los pacientes con Enfermedad difusa del tejido conjuntivo, como LES, presentan grandes cantidades de esos anticuerpos en su suero. Así, aunque el suero de algunos pacientes podría reportarse negativo, la prueba de inmunodifusión es conveniente en la mayoría de los casos. Si el suero fuera probado con ELISA, que es mucho más sensible, se podría detectar especificidades de AAN a bajos títulos sin embargo, el requerimiento de antígenos purificados limita esta prueba.

INTERPRETACION.

Basicamente, la interpretación de esta prueba es la determinación de fusión ó no-fusión de las líneas de inmunoprecipitinas. Las líneas de inmunoprecipitación se forman entre antígeno y anticuerpo. Los sueros prueba se comparan con los sueros de referencia con especificidad conocida a un sólo anticuerpo determinada por un panel de expertos.

Estos panel de sueros de referencia que contienen anticuerpos específicos, anti-Sm, , anti-RNP, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, y anti-Scl-70 han sido desarrollados y proporcionados por la Arthritis Foundation y el Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta, Georgia, así como la Organización Mundial de la Salud.

Si los sistemas "anticorporales" en los sueros problema y de referencia con idénticos, las líneas de precipitación darán fusión, si no son idénticos no la mostrarán,

TECNICA Y REACTIVOS.

Reactivos.

Agarosa al 0.4% en agua colocada en cajas de Petri con los discos de Ouchterlony.

Estracto de timo de conejo (ETC). Este extracto contiene todos los antígenos excepto SSA-Ro y RANA.

Se agita la suspensión moderadamente en baño maría por 6 horas a 4°C y se centrifuga a 10,000 r/m por 10 minutos.

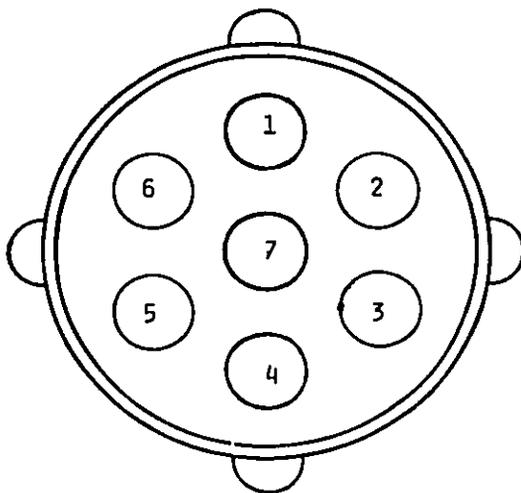
El sobrenadante (ETC) se ajusta a una concentración de 15 a 30 mg/ml dependiendo de la concentración del antígeno necesaria para especificar el sistema de anticuerpos.

PROCEDIMIENTO.

Los discos se colocan con la configuración del cuadro 6. El disco central (7) es llenado con 50ul de ETC. Los discos 1 y 4 son llenados con 50 ul de suero de referencia conteniendo sistema de anticuerpos. Los discos 2 y 3 se llenan con 50 ul de suero no diluido del paciente y los discos 5 y 6 son llenados con el suero de un segundo paciente a ser examinado.

Una vez hecho esto se incuba por 24 horas a la temperatura ambiente, algunos hasta 48 ó 72 horas si las líneas de precipitación son débiles.

Cuadro 6.



CONFIGURACION DE LOS DISCOS PARA LA INMUNODIFUSION DOBLE POR
LA TECNICA DE OUCHTERLONY

Las líneas de precipitación se ven con las líneas de fusión de sueros de referencia, indicando que la especificidad de AAN está presente, o por no fusión, indicando que el sistema de anticuerpos está ausente (68).

DIAGNOSTICO.

El médico debe sospechar LES ante una mujer joven con eritema difuso en cara y lesiones vasculonecróticas en palmas, con manifestaciones generales, febrícula y artralgiás (63).

Cuando se sospecha el diagnóstico de LE los estudios encaminados a establecer el diagnóstico son: biometría hemática completa, VSG, EGO, determinación de AAN, anti-ADN, C3, CH50, biopsia de piel con hematoxilina y eosina e inmufluorescencia directa (5,14,63).

Cuando se ha considerado ya el diagnóstico de LES se recomiendan los estudios siguientes para establecer los órganos involucrados y la intensidad que presenta la enfermedad: factor reumatoide, prueba de Coombs, determinación de especificidad de autoanticuerpos por inmunodifusión, crioglobulinas, determinación de complejos inmunes circulantes, cuantificación de Igs, pruebas de función renal, nitrógeno uréico, depuración de creatinina y según el caso biopsia renal (5,14).

Los datos clínicos y de laboratorio tiene diferente valor para el diagnóstico de LES. Tomando en cuenta la experiencia reportada en la literatura dermatológica mexicana se consideran como datos clínicos determinantes para el diagnóstico (+++) eritema facial, vascularitis en manos, síndrome febril, artralgiás y alteraciones renales.

Como importantes para el diagnóstico (++) : edema facial, alopecia difusa y manifestaciones de poliserositis.

Y como sugestivos del diagnóstico (+): fenómeno de Raynaud, poiquilodermia, púrpura, livedo reticular, mialgias, lesiones mucosas y ampollas (63).

Desde el punto de vista de los datos de laboratorio, se consideran determinantes para el diagnóstico (+++): pancitopenia, VSG acelerada, AAN, C3 disminuido y Anti-ADN nativo así como IFD+ en piel sana.

Y como importantes para el diagnóstico las células LE, albuminuria, hematuria e IFD+ en zona enferma.

Un dato aislado no tiene mucho valor aunque se califique con +++, es necesario conjuntar varios datos clínicos y de laboratorio para tener un diagnóstico confiable (63).

CRITERIOS DE LA ARA.

En 1982, la American Rheumatism Association con el fin de estandarizar y encuadrar el diagnóstico de LES comparó así varios grupos controles en un estudio en el cual participaron 18 clínicas y establecieron 11 criterios con un 96% de especificidad y sensibilidad, más sensibles y específicos que los establecidos en forma preliminar en 1971, concluyendo que un paciente se encuentra afectado de LES si por lo menos 4 de los 11 criterios están presentes, seriada o simultáneamente durante el intervalo de la observación (91).

Los criterios citados son los siguientes:

1. Eritema malar

2. Lesiones discoides
3. Fotosensibilidad
4. Ulceras orales asintomáticas
5. Artritis no erosiva
6. Serositis-pleuresia ó pericarditis
7. Alteraciones renales. Proteinuria persistente mayor de 0.5g/día o cilindros celulares.
8. Alteraciones neurológicas. Convulsiones o psicosis, descartando otro origen.
9. Alteraciones hematológicas. Anemia hemolítica, leucopenia (menor de 4,000 por mm^3 o linfopena menor de 1,500 mm^3) ó trombocitopenia menor de 100,000 por mm^3 .
10. Alteraciones inmunológicas. Células LE, anti-ADN, ó anti-Sm, VDRL falsa +.
11. Anticuerpos antinucleares.

CRITERIOS DE ACTIVIDAD.

Aunque los anteriores criterios han sido generalmente aceptados para el diagnóstico de LES no abordan el importante punto de la actividad de la enfermedad (95, 97)

Un estudio prospectivo con 50 pacientes de LES en que se evaluó la actividad de la enfermedad fué reportado en 1984 por Murray y Urowitz (95) y encontraron que 7 variables estaban fuertemente asociadas a actividad y que al menos 2 de ellas se presentaron en el 100% de los casos activos.

Estos criterios fueron los siguientes:

- | | |
|--|--|
| 1. Artritis | Artritis no erosiva que afecte 2 ó más articulaciones periféricas con hipersensibilidad ó edema. |
| 2. Alteraciones de lab.
células LE positivas
Leucopenia menor de 4000
disminución de CH50
Anti-ADN | |
| 3. Eritema, úlceras orales
alopecia. | Ataque nuevo o exacerbación del eritema, úlceras orales ó la alopecia. |
| 4. Pleuresia y pericarditis | Pleuresia. Historia confiable de dolor pleurético, frote ó evidencia de derrame pleural.
Pericarditis. Frote pericardico, evidencias ECG ó de derrame pericárdico. |
| 5. Psicosis, síndrome orgánico cerebral, dolor de cabeza lúpico. | Psicosis, síndrome orgánico cerebral en ausencia de fármacos sospechosos ó alteraciones metabólicas conocidas.
Dolor de cabeza severo que no responde a la terapia analgésica convencional. |
| 6. Vasculitis | Vasculitis-ulceración digital ó biopsia demostrando vasculitis. |
| 7. Hematuria. | Hematuria mayor de 5 eritrocitos/campo. |

En la literatura mexicana reciente (97) se mencionan 8 criterios de actividad que difieren notablemente de los anteriores, con la ventaja de estos últimos de tomar en cuenta la experiencia dermatológica propia.

Los criterios antes citados son los siguientes:

1. Fiebre
2. Afección de piel, mucosas ó piel cabelluda
3. Artritis
4. Miositis
5. Serositis
6. Nefritis
7. Transtornos neurológicos
8. Transtornos hematológicos

PRONOSTICO.

El curso del LES es muy variable (5,63,64). Afortunadamente los casos fulminantes son mucho menos frecuentes que los casos moderados que persisten muchos años.

En la etapa pre-esteroidea, 52% de pacientes de una serie no sobrevivieron por arriba de 2 años (98), en otra serie 54% de los pacientes sobrevivieron 11 años comparados con los controles que sobrevivieron 97% en el mismo lapso de tiempo (99). En 1977 fué reportado (100) un porcentaje de sobrevida de 91% a 5 años y en otra serie en 1978 fué de 98% (101).

Alrededor de las tres cuartas partes no sobreviven arriba de 15 años.

La sobrevida se relaciona al involucro orgánico. El 84% de pacientes con LES sin participación renal tuvieron una sobrevida mayor de 15 años comparada con el 57% en quienes sí había enfermedad renal.

Dubois y Tuffanelli reportaron remisiones de 10-20 años en el 35% de los pacientes de su serie, la mayor de hasta 26 años (8)

El mejor pronóstico de las últimas series reportadas se debe no únicamente a la administración de esteroides, sino también a un diagnóstico más temprano, al retiro de fármacos sospechosos como sulfonamidas y al mejor control de las infecciones por antibióticos.

La principal causa de muerte es la insuficiencia renal progresiva. En la era pre-antibiótica la principal causa de muerte era, la infección secundaria, particularmente bronconeumonía, además

de que la infección puede ser por sí misma más importante que la insuficiencia renal.

El alto porcentaje de infección en el momento, no sólo es debido a la terapia esteroidea o con antimetabolitos. Una complicación de la nefritis lúpica tratada con esteroides es la peritonitis espontánea por Gram+. Se han reportado también epiglotitis por neumococos, así como infecciones de la piel recidivantes.

La muerte puede presentarse también por vasculitis del SNC en pacientes con convulsiones, sicosis y parálisis. Los pacientes con lesiones en el SNC y psicosis tienen un mal pronóstico sobre todo en los estadios tempranos de la enfermedad.

Otros pacientes pueden morir de falla cardíaca ó de los efectos del tratamiento.

Se ha descrito un patrón bimodal de mortalidad. Los pacientes que murieron en las fases tempranas de LES activo, presentaban insuficiencia renal, recibieron grandes dosis de esteroides y tuvieron una alta frecuencia de infecciones. Y aquellos que murieron tardíamente tenían la enfermedad relativamente inactiva, terapia esteroidea de larga duración y alta incidencia de enfermedad arterioesclerótica cardíaca e infarto al miocardio.

Aunque la enfermedad es mucho más frecuente en mujeres, el pronóstico es peor en hombres, ya que según parece éstos son más tendientes a desarrollar falla renal. La raza ó grupo étnico no parecen participar en el pronóstico.

El grado de involucro renal es el más importante factor de pronóstico.

Los pacientes que presentan síndrome nefrótico en el ataque de nefritis pueden morir en pocos meses en fases iniciales de la enfermedad, en etapas tardías no parece tener efecto tan adverso.

Los pacientes con albuminuria pueden sobrevivir con dosis bajas de esteroides por muchos años.

Los pacientes con LES que presentan lesiones cutáneas discoides y alteraciones de laboratorio, tienen el mismo pronóstico que los casos de LED no complicado (36).

Los pacientes con arteritis, trombocitopenia, anemia e involucro del SNC tienen peor pronóstico que aquellos en que la enfermedad afecta principalmente las articulaciones.

Por último no se ha reportado en LES mayor riesgo de presentar tumores malignos.

TRATAMIENTO.

El manejo de los pacientes con LES se ve complicado por la heterogeneidad clínica de la enfermedad. En la práctica, la mayoría de los médicos tratan las manifestaciones particulares de cada paciente individualmente, no a la enfermedad *per se*. Necesariamente, los pacientes que presentan predominantemente alteraciones cutáneas requieren manejo diferente a aquellos con nefritis severa.

No siendo el propósito de este trabajo ahondar en el amplísimo tema del tratamiento de la enfermedad se abordan los aspectos que pudieran resultar más prácticos reconociendo de antemano las limitaciones que ésto pudiera tener dadas las múltiples controversias sobre el tema.

QUE TRATAMIENTO USAR.

En los pacientes con LES que presenten únicamente alteraciones cutáneas ó articulares podría ser satisfactorio un tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos ó antimaláricos orales. (13,14,63,106).

La mayoría de los pacientes con enfermedad activa requieren tratamiento con esteroides sistémicos. La dosis inicial dependerá de las manifestaciones presentes: 20-30 mgs. de prednisona (o sus equivalentes) para las alteraciones cutáneas persistentes ó síntomas constitucionales moderados (106).

De 20-40 mgs. para serositis activa y de 60-80 mgs. para enfermedad parenquimatosa severa, como nefritis ó neumonitis. La

administración más apropiada es en dosis única por la mañana.

Dados los múltiples efectos colaterales de la terapia esteroidea la tendencia de los últimos años es reducir la dosis a la cantidad más baja posible tan pronto como la mejoría clínica lo permita (107).

Variedades de regímenes de esteroides.

Los regímenes siguientes son los que ultimamente ha recibido mayor atención en la literatura:

Dosis diaria dividida.

Con este regimen la supresión del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal se desarrolla rápidamente, así como las manifestaciones cushingoides.

Rara vez los pacientes con LES requieren de dosis divididas por lo que este regimen tiende a ser discontinuado.

Administración en días alternos.

Se ha demostrado que la administración de esteroides en días alternos no suprime el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y se ha asociado a una baja incidencia de efectos colaterales. Infortunadamente este regimen parece tener un valor muy limitado como tratamiento inicial en LES activo (106).

Este regimen parece tener su mejor indicación como terapia de mantenimiento en los pacientes en que la enfermedad parece relativamente quiescente.

Metilprednisolona intravenosa.

En la década pasada han sido usados "pulsos" de dosis altas de

metilprednisolona (1gr/día por tres días en administración intravenosa) en el tratamiento de la nefritis aguda y otras manifestaciones de LES severo.

Con gran entusiasmo inicial este regimen se ha reportado efectivo en múltiples situaciones clínicas difíciles, incluyendo trombocitopenia y enfermedad activa del SNC (106).

De acuerdo a los resultados de un estudio prospectivo (108), este regimen puede ser más efectivo en pacientes con nefritis con agudización reciente de la enfermedad renal.

Dados los últimos reportes de efectos colaterales importantes (109) asociados a este regimen su uso se considera reservado para los pacientes con nefritis aguda o con enfermedad severa refractarios al tratamiento convencional.

TERAPIA INMUNOSUPRESORA.

Desde las dos pasadas décadas en que se inició el uso de fármacos inmunosupresores, principalmente azatioprina y ciclofosfamida, en el tratamiento de la nefritis lúpica se han producido diversas conclusiones. Dos estudios publicados en 1984, sin embargo, son de interés particular.

El primero (110) afirma que los tratamientos que contenían azatioprina ó ciclofosfamida detenían la progresión de la glomeruloesclerosis que gradualmente se presenta cuando los pacientes han iniciado el tratamiento sólo con esteroides.

Este hallazgo es importante porque otros investigadores (111),

han encontrado que el hallazgo histológico de glomeruloesclerosis se encuentra directamente relacionado con el grado de deterioro de la función renal.

En el segundo estudio, Felson y Anderson (112), recabaron los datos de los estudios clínicos controlados en la terapia inmunosupresora de la nefritis lúpica.

Estos datos revelaron que la terapia inmunosupresora provocaba significativamente menos deterioro de la función renal y menor incidencia de enfermedad renal en estadios finales comparada con el tratamiento solo con esteroides.

Estos dos estudios juntos, dan una fuerte evidencia de que la terapia inmunosupresora para la nefritis lúpica puede permitir un mejor pronóstico a los pacientes con LES.

La elección del fármaco inmunosupresor no es sencilla, aunque algunos estudios han sugerido que la ciclofosfamida puede ser más efectiva que la azatioprina, también han demostrado que es más tóxica (106).

Aunque la administración intravenosa de ciclofosfamida parece ser menos tóxica a la vejiga urinaria que la administración oral, continua sin esclarecerse cual de las dos vías podría ser más efectiva.

La esterilidad iatrogénica que se puede presentar con la ciclofosfamida sugiere que podría ser más conveniente en mujeres jóvenes la azatioprina (106).

TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES.

Plasmaféresis.

Los resultados de estudios controlados en la nefritis lúpica para esta técnica han sido decepcionantes, además es técnicamente compleja y de alto costo por lo que nos se recomienda en la práctica.

Danazol.

A pesar de la esperanza de que podría ser útil este andrógeno atenuado en el tratamiento del LES, estudios controlados han demostrado que es de poco valor, aunque podría ser de valor en pacientes con trombocitopenia refractaria (113).

Ciclosporina.

En estudios controlados este fármaco inmunosupresor e inmunomodulador ha sido moderadamente efectivo en el control de los síntomas de la artritis reumatoide. Sin embargo, su toxicidad y estrecho margen terapéutico han limitado su uso, y su papel en el tratamiento de la nefritis lúpica severa no ha sido aún bien esclarecido.

Irradiación linfoidea total.

Aunque altamente tóxica, esta técnica proporciona algún beneficio a los pacientes con LES refractarios a otros tratamientos.

**II. Anticuerpos antinucleares y lesiones cutáneas
en Lupus eritematoso sistémico.**

INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico , modelo de padecimiento autoinmune, ha llamado poderosamente la atención de los investigadores en los últimos tiempos. Su carácter progresivo y sistémico resalta la importancia de un mayor conocimiento de su naturaleza.

Con el desarrollo de técnicas cada vez más sencillas y se sustraen más específicos han aumentado el número de autoanticuerpos conocido, a la par de ésto, se han ido acumulando los reportes de sus asociaciones con lesiones a órganos específicos.

La piel como órgano frontera, resulta particularmente afectada en padecimientos que, como el LES, requieren para su patogenia de la participación de agentes internos y externos. Por lo que se infiere que si alguna de sus múltiples lesiones cutáneas pudiera correlacionarse con un anticuerpo específico, la presencia de la o las lesiones dentro del cuadro clínico, *per se* , podría servir como elemento pronóstico.

Existen varios reportes en la literatura extranjera de dichas asociaciones, con las limitaciones de sólo referirse a un número reducido de lesiones y de estar referidas a pacientes con características diferentes a las nuestras.

Por tal motivo el presente trabajo se propuso observar la prevalencia de las manifestaciones cutáneas, los patrones de inmunofluorescencia indirecta y los anticuerpos antinucleares en nuestros pacientes con LES, para estudiar la posible correlación que podría existir entre las lesiones cutáneas del LES y los patrones de inmunofluorescencia y anticuerpos que presentan, en

una mayor cantidad de lesiones morfológicas y en pacientes mexicanos.

MATERIAL Y METODOS.

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico probable de Lupus eritematoso sistémico que asistieron al Servicio de Dermatología del Hospital General de México de la S.S. principalmente y de otros servicios de la misma institución que llegaron por interconsulta, durante un periodo de 12 meses. Así como pacientes con diagnóstico comprobado que se encontraban en control por el servicio, pero que presentaron nuevas lesiones dermatológicas.

Se les efectuó historia clínica completa con exploración dermatológica intencionada anotando sobre todo la presentación de las siguientes lesiones: eritema malar, lesiones discoides, fotosensibilidad, úlceras orales, vasculitis, fenómeno de Raynaud, livedo reticular, paniculitis, esclerosis, eritema polimorfo, alopecia difusa y alopecia cicatrizal. La historia clínica incluía un formato con las pruebas serológicas que habrían de correlacionarse y los criterios de diagnóstico de la ARA para LES, se excluyeron a los pacientes con diagnóstico probable que no cumplieron al menos cuatro criterios, con lo que la muestra final quedó formada por 28 pacientes.

El día de la observación e independientemente de los estudios complementarios que requirieran, se tomó de cada paciente 5 cc de sangre cuyo suero fué procesado en el Laboratorio de Inmunología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chavez"

para la determinación de las siguientes pruebas:

ANTICUERPO	TECNICA	SUSTRATO
anticuerpos antinucleares	FAAN(Inmunofluorescencia indirecta	Tejido de roedor
Anti-ADNn	Inmunofluorescencia indirecta	Crithidia luciliae
Anti-RNP	IDD(Inmunodifusión doble Ouchterlony)	
Anti-Sm	IDD(Inmunodifusión doble Ouchterlony)	

ANALISIS DE RESULTADOS.

Se cotejaron los datos obtenidos utilizando la prueba de Chi cuadrada para contingencia 2x2 con correlación de Yates con un rango de significancia de 0.05 y la correlación de Ives y Gibbons para datos en escala nominal.

RESULTADOS

3.1. Aspecto epidemiológico.

3.1.1. Sexo.

La muestra de 28 pacientes con LES estuvo formada por 25 mujeres y 3 hombres, lo que nos dá una relación de 8:1 que es semejante a la reportada por otros autores (5,63).

3.1.2. Edad.

La edad promedio de los pacientes en el momento del estudio fué de 26 años, con edades extremas de 16 y 45 años.

La edad promedio de los pacientes en el momento de la aparición de los síntomas fué de 22.8 años, la que concuerda con la comunmente reportada en la literatura, que es de la tercera década (5,64) y entre los 22 a 25 años (63).

3.1.3. Tiempo de evolución.

Lo anterior nos da un tiempo promedio de evolución (edad promedio en el momento del estudio - edad promedio de aparición de los síntomas) de 3.2 años, con periodos que variaron de 1 mes a 10 años.

3.1.4. Criterios de la ARA.

Por las mismas condiciones del estudio, todos los pacientes cumplieron con al menos 4 de los criterios de la ARA, con un promedio de 6 y con máximo de hasta 8 criterios en algunos pacientes.

3.1.5. Prevalencia de manifestaciones cutáneas.

Del mismo modo, el 100% de los pacientes presentaron al menos una manifestación cutánea con un promedio de 4-5 y hasta 7 lesiones cutáneas diferentes en algunos pacientes.

El cuadro 7 ilustra la prevalencia por orden de frecuencia de las manifestaciones cutáneas vistas en nuestra serie de 28 pacientes con LES.

Las lesiones más frecuentes resultaron ser: el eritema malar (89.2%), la fotosensibilidad (57.1%), la vasculitis (57.1%), el fenómeno de Raynaud (53.5%), las lesiones discoides (46.4%), la alopecia difusa (46.4%) y las úlceras orales (39.2%).

Por otro lado, el livedo reticular (25%), la alopecia cicatrizal (14.4%), la paniculitis (10.7%), la esclerosis (7.1%) y el eritema polimorfo (7.1%) presentaron bajos porcentajes.

Llama la atención en nuestra serie, la alta frecuencia de vasculitis y fenómeno de Raynaud, así como la presentación de 2 casos de síndrome de Rowell.

3.1.6. Positividad a la FAAN.

El 87% de nuestros pacientes (24/28) mostraron positividad a la inmunofluorescencia indirecta para anticuerpos antinucleares (FAAN) cuadro 7, lo que no difiere significativamente de lo reportado por otros autores (5,14,47,57,63,68,97,116).

3.1.7. Patrones de inmunofluorescencia indirecta.

En cuanto a los patrones de inmunofluorescencia se pudo apreciar que además del reporte de patrones puros se informaron con frecuencia, también, patrones combinados.

Cuadro 7.

PREVALENCIA DE MANIFESTACIONES CUTANEAS Y POSITIVIDAD
A LA FAAN EN 28 PACIENTES CON LES.

	No.de pacs.	%	FAAN(+)	%
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	28	100.0	24	87.0
ERITEMA MALAR	25	89.2	21	84.0
FOTOSENSIBILIDAD	16	57.1	14	87.5
VASCULITIS	16	57.1	15	93.7
FENOMENO DE RAYNAUD	15	53.5	13	86.6
LESION DISCOIDE	13	46.4	13	100.0
ALOPECIA DIFUSA	13	46.4	10	76.9
ULCERAS ORALES	11	39.2	11	100.0
LIVEDO RETICULAR	7	25.0	6	85.7
ALOPECIA CICATRIZAL	4	14.4	4	100.0
PANICULITIS	3	10.7	3	100.0
ESCLEROSIS	2	7.1	2	100.0
ERITEMA POLIMORFO	2	7.1	2	100.0

En nuestra serie el porcentaje de presentación de los patrones de inmunofluorescencia fue como sigue: homogéneo-puro (54%), homogéneo-periférico (13%), homogéneo-fibrilar (13%), periférico-fibrilar (13%) y homogéneo-periférico-fibrilar (7%)cuad.8.

3.1.8. Frecuencia de anticuerpos específicos.

El orden de frecuencia de anticuerpos específicos estudiados en nuestra serie fué como sigue: anti-ADNn (36%), anti-RNP (21%) y anti-Sm (13%) cuadro 9.

El porcentaje de presentación de anti-ADNn y anti-RNP resultó semejante al reportado por Synkowski y cols. (116), mientras que el porcentaje de presentación del anti-Sm fué menor que el comunmente reportado en la literatura (47,57,63,95,115,116).

3.2. Correlaciones.

3.2.1. Positividad a la FAAN/lesiones cutáneas.

Al correlacionar la positividad a la FAAN con los tipos específicos de lesiones cutáneas se pudo apreciar que dieron un 100% de positividad los pacientes que presentaron: lesiones discoides, úlceras orales, alopecia cicatrizal, paniculitis, ew sclerosis y eritema polimorfo.

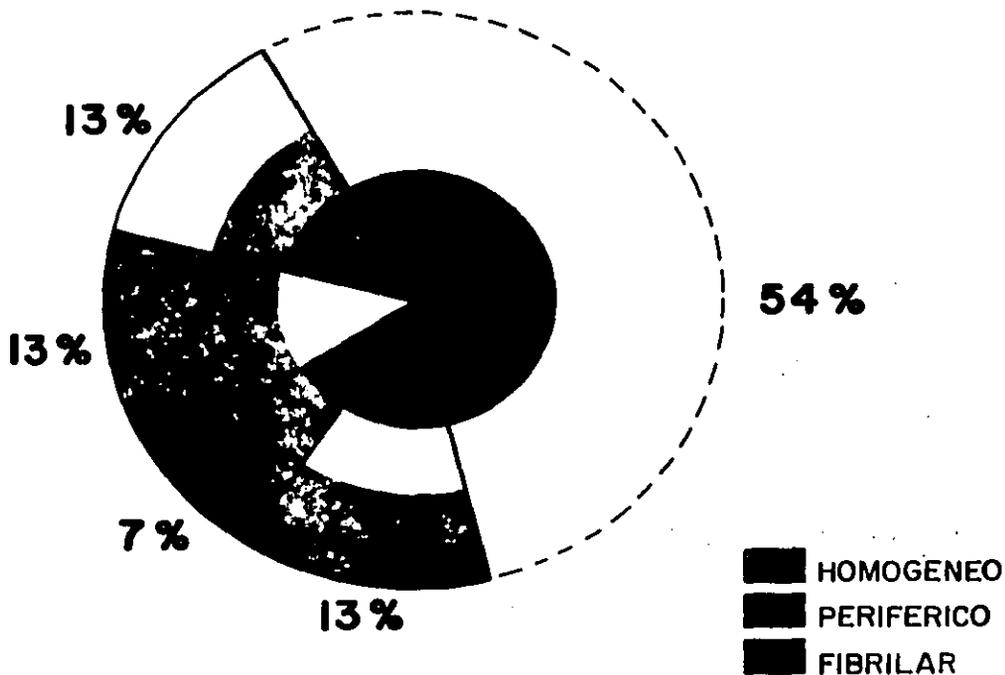
Asimismo, se prēsentaron valores más altos del promedio (87%), con la vasculitis (93.7%) y la fotosensibilidad (87.5%) cuadro 7.

3.2.2. Patrones de inmunofluorescencia indirecta/lesiones cuts.

Las lesiones cutáneas encontradas en los pacientes con algun patrón o combinaciones de ellos, se presentan en el cuadro 10.

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES EN LES
PATRONES DE INMUNOFLORESCENCIA
(24 PACIENTES)

Cuadro 8.



Cuadro 9.

PREVALENCIA DE AUTOANTICUERPOS EN LES

	SINKOWSKI*		H.G.M.S.S.	
		%		%
Número de pacientes	88		28	
FAAN +	82	93	24	87
FAAN -	6	7	4	13
ADNn	37	42	10	36
RNP	32	36	6	21
Sm	21	24	4	13
Ro	21	24		
La	8	9		
AAN-/Ro+	4	4		

*J Rheumatol 1982;9:380-5.

Cuadro 10.

PATRONES DE INMUNOFLORESCENCIA INDIRECTA CONTRA LESIONES CUTANEAS

PATRON DE IFI	No	ERITEMA MALAR	LESION DISC.	FOTO-SENSIB	ULCER. ORALES	VASCU-LITIS	FEN.DE RAYNAUD	LIVEDO RETIC.	PANI-CULIT.	ESCLE-RUSIS	ERITEMA POLIMOR	ALOP. DIFUSA	ALOP. CICATR.
Homogéneo puro	13	12(92%)	8(61%)	8(61%)	7(54%)	6(46%)	7(54%)	4(30%)	1(8%)	2(16%)	1(8%)	7(54%)	2(16%)
Homogéneo-Peri	3	2(66%)	1(33%)	1(33%)	2(66%)	2(66%)	2(66%)	0	0	0	1(33%)	0	1(33%)
Homo-Fibrillar	3	2(66%)	1(33%)	1(33%)	2(66%)	3(100)	0	1(33%)	1(33%)	0	0	2(66%)	0
Homo-Peri-Fib	2	2(100)	2(100)	2(100)	0	1(50%)	1(50%)	0	0	0	0	1(50%)	0
Peri-Fibrillar	3	3(100)	1(33%)	2(66%)	0	3(100)	3(100)	1(33%)	1(33%)	0	0	0	1(33%)

Los 13 pacientes con patrón homogéneo puro mostraron altos porcentajes de: eritema malar (92%), lesiones discoides (61%) fotosensibilidad (61%), úlceras orales (54%), fenómeno de Raynaud (54%), alopecia difusa (54%) y vasculitis (46%).

Del mismo modo, los 3 pacientes con patrón homogéneo-periférico parecerían tener porcentajes altos de: eritema malar (66%), úlceras orales (66%), vasculitis (66%), y fenómeno de Raynaud (66%).

Lo mismo sucede con los 3 pacientes que presentaron patrón homogéneo-fibrilar que parecieran presentar altos porcentajes para: vasculitis (100%), eritema malar (66%), úlceras orales (66%) y alopecia difusa (66%).

La combinación de los patrones homogéneos-periférico-fibrilar se encontró en sólo 2 pacientes, por lo que parecerían altos los porcentajes encontrados en: eritema malar (100%), lesiones discoides (100%), fotosensibilidad (100%), vasculitis (50%), fenómeno de Raynaud (50%) y alopecia difusa (50%).

Por último, los 3 pacientes que presentaron la combinación de patrones periférico-fibrilar reportaron altos porcentajes en: eritema malar (100%), vasculitis (100%) y fenómeno de Raynaud (100%).

3.2.3. Lesiones cutáneas/patrones de inmunofluorescencia.

el cuadro 11 muestra los datos analizados de una perspectiva diferente. Este cuadro está diseñado para contestar a la pregunta: ¿Qué patrón de inmunofluorescencia específico se encuentra en una lesión en particular. Así el denominador (patrones de inmunofluorescencia) es diferente del de el cuadro anterior (lesiones cutáneas) por lo que los porcentajes son también diferentes. Así, los resultados encontrados fueron los siguientes.

Cuadro 11.

LESIONES CUTANEAS CONTRA PATRONES DE INMUNOFLOURESCENCIA INDIRECTA

	No.de pacs.	Homo puro	Homo Peri	Homo Fibr1	Homo Per Fib	Peri Fibr1
ERITEMA MALAR	25	12(48%)	2(8%)	2(8%)	2(8%)	3(12%)
LESION DISCOIDE	13	8(61%)	1(7%)	1(7%)	2(14%)	1(7%)
FOTOSENSIBILIDAD	16	8(50%)	1(6%)	1(6%)	2(12%)	2(12%)
ULCERAS ORALES	11	7(63%)	2(19%)	2(19%)	0	0
VASCULITIS	16	6(37%)	2(12%)	3(19%)	1(6%)	3(19%)
FEN.DE RAYNAUD	15	7(47%)	2(13%)	0	1(7%)	3(20%)
LIVEDO RETICULAR	7	4(57%)	0	1(14%)	0	1(14%)
PANICULITIS	3	1(33%)	0	1(33%)	0	1(33%)
ESCLEROSIS	2	2(100%)	0	0	0	0
ERITEMA POLIMORFO	2	1(50%)	1(50%)	0	0	0
ALOPECIA DIFUSA	13	7(53%)	0	2(14%)	1(7%)	0
ALOPECIA CICATRIZAL	4	2(50%)	1(25%)	0	0	1(25%)

güentes:

Analizados desde este punto de vista parecerían tener mayor porcentaje de patrón Homogéneo puro los pacientes con: esclerosis (100%), úlceras orales (63%), lesiones discoides (61.5%) livedo reticular (57%), alopecia difusa (53%), alopecia cicatrizal (50%), eritema polimorfo (50%), eritema malar (48%) y fenómeno de Raynaud (47%).

En lo que respecta al patrón Homogéneo-periférico, sólo el eritema polimorfo parecería presentar niveles altos del 50%.

Por otro lado, la combinación de los patrones Homogéneo-fibrilar, Homogéneo-periférico-fibrilar, Periférico-fibrilar no parecen dar porcentajes altos con lesión alguna.

Sin embargo al aplicar la prueba de correlación de Ives y Gibbons para datos en escala nominal y cotejarla con la prueba de chi cuadrada para significancia, se encontró una relación estadísticamente significativa entre los patrones Homogéneo-fibrilar y Periférico-fibrilar con la paniculitis y de los patrones Homogéneo-periférico, Homogéneo-fibrilar y Periférico-fibrilar con la esclerosis y el eritema polimorfo, así como también hubo correlación entre la combinación de patrones Homogéneo-periférico-fibrilar y Periférico-fibrilar con la alopecia cicatrizal.

3.2.4. Anticuerpos/lesiones cutáneas.

Las lesiones cutáneas encontradas en los pacientes con algún anticuerpo específico se presentan en el cuadro 12.

Los 10 pacientes con anti-ADNn mostraron tener altos porcenta-

Cuadro 12.

ANTICUERPOS VS LESIONES CUTANEAS

NO. DE PACS.	ERITEMA MALAR		LESION DISC.		FOTUSENSIBILID.		ULCERAS ORALES		VASCU-LITIS		FEN. DE RAYNAUD		LIVIDO RETICUL.		PENICU-LITIS		ESCLE-ROSIS		ERITEMA POLIMOR.		ALOPE. DIFUSA		ALOPE. CICAT	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
ADNn 10	7	70	3	30	6	60	5	50	7	70	5	50	2	20	1	10	0	0	0	0	3	30	1	10
RNPn 6	5	83	4	66	4	66	1	16	5	83	4	66	1	16	1	16	0	0	1	16	1	16	2	32
Sm 3	3	33	0	0	0	0	0	0	3	100	2	66	1	33	1	33	0	0	0	0	0	0	0	0
AAN- 4	4	100	0	0	2	50	0	0	1	25	2	50	1	25	0	0	0	0	0	0	3	75	0	0

jes de: eritema malar (70%), vasculitis (70%), fotosensibilidad (60%), úlceras orales (50%) y fenómeno de Raynaud (50%).

Los 6 pacientes con anti-RNP, altos porcentajes de: eritema malar (83%), vasculitis (83%), lesiones discoides (66%), fotosensibilidad (66%) y fenómeno de Raynaud (66%).

Y los de anti-Sm (3pacientes), altos porcentajes de: eritema malar (100%), vasculitis (100%) y fenómeno de Raynaud y bajos de livedo reticular y paniculitis (33%).

De nuestro grupo FAAN negativo (4pacientes), el eritema malar (100%), la alopecia difusa (75%), la fotosensibilidad (50%) y el fenómeno de Raynaud (50%), mostraron tener altos porcentajes. Se presentaron también en estos pacientes, pero en bajos porcentajes, la vasculitis y el livedo reticular.

El trabajo realizado por Synkowski y cols. (116) el cual analizó solo 4 lesiones cutáneas (lesiones discoides, eritema malar, fotosensibilidad y vasculitis) en un mayor número de pacientes también reporta altos porcentajes para pacientes FAAN negativos con el eritema malar (100%) y la fotosensibilidad (73%).

Del mismo modo al analizar los anticuerpos anti-RNP y antiSm juntos, encontró que estos, parecían estar más asociados a lesiones discoides y vasculitis aunque la relación no resultó estadísticamente significativa.

El mismo autor encontró al igual que nosotros asociación entre el anticuerpo Sm y la vasculitis (33%), aunque tampoco estadísticamente significativa.

3.2.5. Lesiones cutáneas/anticuerpos.

el cuadro 13 muestra los datos analizados de una perspectiva diferente. Está diseñado para contestar a la pregunta: ¿Qué anticuerpo específico se encuentra en una lesión en particular?. Así el denominador (anticuerpos) es diferente del de el anterior (lesiones cutáneas) por lo que los porcentajes son también diferentes.

Analizados los datos desde este punto de vista, parecieran tener alta frecuencia de anti-ADN los pacientes con úlceras orales (45%), vasculitis (43%), fotosensibilidad (37%), paniculitis (33%), fenómeno de Raynaud (33%), eritema malar (28%) y livedo reticular (28%).

De igual modo parecieron tener alta frecuencia de RNP los pacientes con eritema polimorfo (50%), alopecia cicatrizal (50%), paniculitis (33%), vasculitis (31%) y lesiones discoides (30%). Los pacientes con anti-Sm, de igual manera parecieran tener altos porcentajes de paniculitis (33%).

Sin embargo, al aplicar la prueba de correlación de Ives y Gibbons para datos en escala nominal y cotejarla con la prueba de chi cuadrada, solo la relación ente la paniculitis con RNP y Sm, la esclerosis y eritema polimorfo con Sm y la de alopecia cicatrizal con RNP y RNP/Sm resultaron estadísticamente significativas.

LESIONES CUTANEAS VS ANTICUERPOS

	No. DE PACIENTES	ADNn	RNPn	Sm	AAN-
ERITEMA MALAR	25	7(28%)	5(20%)	3(12%)	4(16%)
LESION DISCOIDE	13	3(23%)	4(30%)	0	0
FOTOSENSIBILIDAD	16	6(37%)	4(25%)	0	2(12%)
ULCERAS ORALES	11	5(45%)	1(9%)	0	0
VASCULITIS	16	7(43%)	5(31%)	3(18%)	1(6%)
FEN. DE RAYNAUD	15	5(33%)	4(26%)	2(13%)	2(13%)
LIVEDO RETICULAR	7	2(28%)	1(14%)	1(14%)	1(14%)
PANICULITIS	3	1(33%)	1(33%)	1(33%)	0
ESCLEROSIS	2	0	0	0	0
ERITEMA POLIMORFO	2	0	1(50%)	0	0
ALOPECIA DIFUSA	13	3(23%)	1(7%)	0	3(23%)
ALOPECIA CICATRIZ	4	1(25%)	2(50%)	0	0

CONCLUSIONES

1. Las lesiones más frecuentes de nuestra serie fueron: Eritema malar, fotosensibilidad, vasculitis, lesiones discoides, úlceras orales, fenómeno de Raunaud y alopecia difusa.

2. El 87% de nuestros pacientes fueron FAAN+.
Las lesiones discoides, úlceras orales, paniculitis, esclerosis, eritema polimorfo y alopecia cicatrizal, presentaron un 100% de positividad de FAAN.

3. El anticuerpo más frecuente en nuestra serie fué ADNn, seguido de RNPn y Sm.

El patrón más frecuentemente encontrado fué el homogéneo puro y sus combinaciones.

4. Se encontró tendencia de FAAN+ con patrón homogéneo puro para: Eritema malar, lesiones discoides, fotosensibilidad, úlceras orales y vasculitis, aunque sólo en eritema malar fué marcadamente significativo.

5. Se encontró correlación estadísticamente significativa entre
a) Patrón homogéneo-fibrilar, Periférico-fibrilar, RNP y Sm con paniculitis.

b) Patrón Homogéneo-periférico, Homogéneo-fibrilar y Periférico-fibrilar y Sm con esclerosis y eritema polimorfo.

c) Patrones Homogéneo-periférico-fibrilar y Periférico-fibrilar, RNP, RNP/Sm y Sm con alopecia cicatrizal.

6. Es deseable una observación más sistémica de las manifestaciones cutáneas del LES con mayor número de anticuerpos.

RESUMEN

Se incluyó una revisión de los principales aspectos del LES resaltando la información sobre los AAN y las principales técnicas para su detección y especificidad.

En la parte complementaria se estudió la prevalencia de lesiones cutáneas, patrones de IFI y anticuerpos ADNn, RNP y Sm en 28 pacientes con LES para observar si pudiera existir alguna correlación específica entre estas variables.

Las lesiones más frecuentes fueron: eritema malar, fotosensibilidad, vasculitis, lesiones discoides, úlceras orales, fenómeno de Raynaud y alopecia difusa.

El orden de frecuencia de los anticuerpos estudiados fué: ADNn, RNP y Sm.

Y el patrón de IFI más frecuentemente encontrado fué el Homogéneo puro y sus combinaciones.

Se encontró correlación estadísticamente significativa entre: paniculitis con los patrones Homogéneo-fibrilar, Periférico-fibrilar y los anticuerpos RNP y Sm.

La esclerosis y el eritema polimorfo con los patrones homogéneo-periférico, Homogéneo-fibrilar y Periférico-fibrilar y el anticuerpo Sm.

Y por último entre la alopecia cicatrizal con los patrones Homogéneo-periférico-fibrilar y Periférico fibrilar y los anticuerpos RNP y Sm.

1. Smith DC, Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hipocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:1-14.
2. Feller MJ eta al. Immunology of the skin disease. Oxford Elsevier, 1a. ed. 1980 pp 215-34.
3. Leider M, Roseblom M. (cit 2).
4. O'Loughlin S, Schroeter AL, Jordon RE. A study of lupus erythematosus with particular reference to generalized discoid lupus. *Br J Derm* 1978;99:1-11.
5. Rook A, Wilkinson DA, Ebling FL. *Textbook of Dermatology*. Oxford Blacwell Scient Pub, 4a. ed 1986 pp 1281-1334.
6. Harrist JT, Martin CM jr. Specificity an Clinical Eselfulness of the Lupus Band Test. *Arthritis Rheum* 1980;23:479-90.
7. Sontheimer RD, et al. (cit 5).
8. Dubois EL. (cit 18).
9. De Graciansky P, Bouille SM, Duilaine J, *Atlas de Dermatologie*. Paris Moloine SA Editeur 1952 et 1973 tomo VIII.
10. Millard LG, Rowell NR. (cit 5).
11. Irgang S. (cit 5).
12. Behcet PE. (cit 5).
13. Tuffanelli DL. Management of Cutaneous Lupus Erythematosus. *Dermatol Clin* 1985;3:123-9.
14. Tuffanelli DL. Lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:127-42.
15. Soter NA, Austin F, Gigli I. (cit 14).
16. Millard LG, Rowell NR. (cit 5).
17. Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus. *Arch Derm* 1979;115:1409-15.
18. Mena FG. Lupus eritematoso discoide y sistémico. Experiencia en el periodo 1977-1982 en el Servicio de Dermatología del HGM de la SSA. *Teis UNAM México*, 1983.
19. Miller MH, et al. (cit 5).
20. Siegel M, Lees SL. (cit 5)
21. Fish AJ, et al. Systemic Lupus Erythematosus within the First Two Decades of Life. *Am J Med* 1977;62:99-117.

22. Taurog, JD Steinberg AD. Genetic and Immune Aspects of Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Derm.* 1981;20:149-58.
23. Burch PR, Rowel NR. (cit 5).
24. Miller KB, Schwartz RS. (cit 5).
25. Dahl MV, et al. (cit 18).
26. Manich M. Mecanism of tissue depositon of immune complexes. *J Rheumatol* 1987;14 Suppl 13:35-42.
27. Koffler D, Biesecker G, Moriber KS. Immunopathogenesis of the Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:585-62.
28. Tan EM. Immunopatology and pathogenesis of cutaneous involvement in systemic lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1976, 67:360-5.
29. Provost TT. (cit 26).
30. Biesecker G, et al. (cit 26).
31. Kallenberg CG, Wousla AA. Systemic involvement and immunologic findings in patients presenting with Raynaud's phenomen. *Am J Med* 1980;69:675-80.
32. Ropes MW. (cit 5).
33. Tay CH. (cit5).
34. Tromovitch TA, Hyman AB. (cit5).
35. Tuffanelli DL. (cit 5).
36. Callen JP. Systemic lupus erythematosus in patients with chronic cutaneous (discoid) lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1985: 12(2 pt 1):278-88.
37. Mintz G, Fraga A. (cit 5).
38. Granier f, et al. Nailfold capillary microscopy in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1986;29:189-95.
39. Weinstein C, et al. Livedo reticularis associated with encreased titers of anticardiolipin antibodies in Systemic lupus Erythematosus. *Arch Dermatol* 1987;123:596-600.
40. Mc Hugh, et al. Anticardiolipin antibodies, livedo reticularis, and major cerebrovascular and renal disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1988;47:110-5.
41. Rangioletti F, Rebora A Papular and nodular mucinosis associated with systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1986;115:631-36.
42. Russel AS. (cit 5).
43. Jousson R, et al. (cit 5).

44. Kong TQ, et al. (cit 5).
45. Bulkley BH, Roberts WC. (cit 5).
46. Gur H, Kapolovic Y, Gross DJ. Chronic predominant interstitial nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus: a follow up of three years and review of the literature. *An Rheum Dis* 1987;46:617-23.
47. Synkowski DR, Mogarevo D. Lupus eritematoso. Estudios de laboratorio y subgrupos clínicos en la valoración de los enfermos. *Clin Med Nortam* 1980;16:913-32.
48. Lee LA, Metson WL. Lupus erythematosus in childhood. *Dermatol Clin* 1986;4:151-60.
49. Hoffman BI, Katz WA. The Gastrointestinal manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. A review of the literature. *Sem Arthritis Rheum* 1977;9:794-7.
50. Stevens MB, et al. (cit 5).
51. Miller MH, et al. (cit 5).
52. Fulford KW, et al. (cit 5).
53. Coppeto J, Lessell S. Retinopathy in Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1977;95:794-97.
54. Woll A, et al. Nephritis in children and young adults with Systemic lupus erythematosus. *Pediatrics* 1979;64:678-85.
55. Bremens HH, Galitz LE. Neonatal Lupus Erythematosus. *Cutis* 1977; 24:287-90.
56. Draznir TH. Neonatal Lupus Erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1979;1:437-42.
57. Mc Carty GA. Anticuerpos y su relación con enfermedades reumáticas *Clin Med Norteam* 1986;2:241-70.
58. Goldman JA, et al. (cit 5).
59. Pazner R, et al. Circulating anticoagulant in Systemic Lupus Erythematosus: clinical manifestations. *Acta Haematol* 1986;76:90-4.
60. Grobb JJ, Broneraudi JJ. Cutaneous manifestations associated to lupus anti-coagulant. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:211-9.
61. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Histopatology of the skin disease. Philadelphia Lippicott, 6a ed. pp 449-55.
62. Gillian JN. The significance of cutaneous immunoglobulin deposits in lupus erythematosus and NZB/NZW F₁ hybrid mice. *J Invest Dermatol* 1975;65:154-61.

63. Saúl A. Lecciones de Dermatología. México, Méndez Cervantez editores, 11a ed 1988 pp. 457-77
64. Fitzpatrick TB, Elisen AZ. Dermatology in General Medicine. New York Mc Graw Hill, 3a ed 1986 pp 1816-32.
65. Hughes GR. (cit 5).
66. Sontheimer RD, Jan SD. Antinuclear and Anticitoplasmatic Antibodies. J Am Acad Dermatol 1983;9:335-43.
67. Haserick JR, Lewis LA, Bortz S. (cit 66).
68. Rose NR, Herman F, Fahey JL. Immunofluorescent Antinuclear Antibody Test. Manual of Clinical Laboratory Immunology. Washinton DC American Society for Microbiology, 3a ed 1986 pp 733-54.
69. Burnham TK. Antinuclear antibodies. A simplified classification of the nuclear immunofluorescent patterns. Arch Dermatol 1978; 114:1343-4.
70. Tan Em, et al (cit 66).
71. Faver V, Elleng P. (cit 66).
72. Kleinswith DM, Heinzerling RH, Burnham TK. Antinuclear antibodies are immunological markets for a benign subset and different clinical characteristic of scleroderma. Arch Dermatol 1982;118:882-5.
73. Wesmuth DJ, Geoghegan WD, Jordan RE. Subacute cutaneous lupus erythematosus: Association of anti Ro(SS-A) antibodies with specke-like thread nuclear stainig pattern. J Invest Dermatol 1983;80:8809(Abst).
74. Ballou SP, Kreshner I. Immunochemical characteristics of antibodies to DNA in patients with active systemic lupus erythematosus. Clin Exp Immunol 1979;37:58-67.
75. Schur PH, Sandson J. (cit 47).
76. Koeffler D, Agnello V, Carr RJ. (cit 47).
77. Tan EM, Kunkel HG. (cit 47).
78. Winn DM, Wolfe JF. Identification of a clinical subset of systemic lupus erythematosus by antibodies to Sm antigen. Arthritis Rheum 1979;22:1334-7.
79. Powers R, Akizuki M. Substantial purification of the Sm antigen and association of high titers antibody Sm with a clinical subset of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1977;20:121(Abst).
80. Nakamura RM. (cit 68).
81. Maddison PJ, Mogarevo H, Reichlin M. Patters of clinical disease associated with antibodies to nuclear ribonucleoprotein. J Rheumatol 1978;5:407-11.

82. Gillan JN. (cit 47).
83. Provost TT, et al (cit 47).
84. Alpaugh MA, et al. Resolution of the identity of certain antigen-antibody system in systemic lupus erythematosus and Sjögren Sindrom An interlaboratory collaboration. Arthritis Rheum 1979;22:796-8.
85. Provost TT. (cit 47).
86. Synkowski DR, Provost TT. (cit 47).
87. Maddison PJ, Reichlin M. Deposition of antibodies to a soluble cytoplasmic antigen in the kidneys of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1979;22:858-63.
88. Mc Carty GA, Valencia DW, Fritzler D. (cit 68).
89. Notman DD, Kurato D, Tan EM. Profiles of antinuclear antibodies in systemic rheumatic diseases. Ann Intern Med 1975;83:464-9.
90. Laurent M, Van Assel S, Stienert SD. (cit 68).
91. Tan Em, Cohen JF, Fries AT. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982;25:1271-7.
92. Ballou SP Kushner I. Anti-native DNA detection by the Crithidia luciliae method. An improved guide to the diagnosis and clinical management of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1979; 22:321-7.
93. Crowe W, Kushner L. An immunofluorescent method using Crithidia luciliae to detect antibodies to double-stranded DNA. Arthritis Rheum 1977;20:811-4.
94. Chubick A, Sontheimer RD, Gilliam JN. (cit 66).
95. Urowitz MB, et al. The lupus activity criteria count. J Rheumatol 1984;11:783-7.
96. Reichlin M, Wasiceck CA. (cit 68).
97. Arenas R. Dermatología. Atlas, Diagnóstico, tratamiento. México Mc Graw Hill, 1a. ed 1988 pp 133-137.
98. Fries JF. (cit 64).
99. Ropes MW. (cit 5).
100. Bywaters EG, Bauer W. (cit 5).
101. Kullum RE, Haserick JR. (cit 5).
102. Lee P, et al. (cit 5).
103. Grigor R. (cit 5).

104. Wallace DJ. (cit 5)
105. Dubois EL, Tuffanelli DS. (cit 5).
106. Ballou SP. Systemic lupus erythematosus. Controversies in management. Postgrad Med 1987;81:157-64.
107. Wasner CK, Fries JF. Threatment decision in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1980;23:283-6.
108. Kimberly RP, et al. (cit 106).
109. Deal CL. (cit 106).
110. Balow JE, Austin HA, Muenz LR. (cit 106).
111. Whiting O, et al. The information content from renal biopsy in systemic lupus erythematosus: stepwise linear regresion analysis. Ann Intern Med 1982;96:71823.
112. Felson DT, Anderson J. (cit 106).
113. Agnello V, et al. (cit 106).
114. Fielgenbaun PA, et al. The Variability of Immunologic Laboratory Test. J Rheumatol 1982;9:408-14.
115. Synkowski DR, Provost TT. Correlation of cutaneous and systemic features with nuclear and cytoplasmatic antibodies in systemic lupus erythematosus. Clin Res 1980;28:583(Abst).
116. Synkouski DR, Reichlin M, Provost TT. Serum Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus and Correlation with Cutaneous Features. J Rheumatol 1982;9:380-5.