

11244

13  
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

**Concentración Anormal de Gammaglobulinas e  
Inmunoglobulinas en el Suero de Familiares  
en Primer Grado de Pacientes con Espondi-  
litis Anquilosante Juvenil.**

**TESIS DE POSTGRADO**

PARA OBTENER EL GRADO DE  
**ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA**

P R E S E N T A  
**DRA. N. JANITZIA VAZQUEZ - MELLADO  
CERVANTES**

ASESOR: **DR. RUBEN BURGOS VARGAS**

MEXICO D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1991.

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DIRECCION DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACION CIENTIFICA



## **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 está 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.

**Indice.**

|                           | pág. |
|---------------------------|------|
| I. Introducción           | 1    |
| II. Hipótesis             | 5    |
| III. Objetivos            | 5    |
| IV. Material              | 6    |
| Métodos                   | 9    |
| V. Análisis estadístico   | 9    |
| VI. Resultados familiares | 10   |
| Gráfica 1                 | 11   |
| Cuadro 1                  | 12   |
| Gráfica 2                 | 13   |
| Cuadro 2                  | 15   |
| Gráfica 3                 | 16   |
| Gráfica 4                 | 17   |
| Gráfica 5                 | 18   |
| Cuadro 3                  | 19   |
| Gráfica 6                 | 20   |
| Gráfica 7                 | 21   |
| Gráfica 8                 | 22   |
| Gráfica 9                 | 24   |
| Gráfica 10                | 25   |
| Resultados pacientes      | 26   |
| Cuadro 4                  | 28   |
| Cuadro 5                  | 29   |
| VII. Discusión            | 30   |
| VIII. Anexo 1.            | 34   |
| IX. Anexo 2.              | 37   |
| Bibliografía              |      |

## I. INTRODUCCION.

La Espondilitis anquilosante (EA) es una artropatía inflamatoria que se caracteriza por afección de las articulaciones sacroiliacas y de las extremidades especialmente de miembros inferiores e inflamación de las entesis. (11,25,26)

La edad de inicio y las primeras manifestaciones de la enfermedad varían de acuerdo a la raza ó grupo étnico y distribución del antígeno de histocompatibilidad B27, el cual se encuentra en el 90% de los caucásicos. (18,20,21,27,28)

Existe una tendencia clara a la agregación familiar en la EA. Los estudios anglosajones muestran que 14% de los pacientes con EA tienen uno ó mas familiares con la enfermedad.

El riesgo relativo en familiares en primer grado es de 14 a 20 en sujetos mayores de 15 años (12,14,22,23,36,42,44). Estudios realizados en gemelos monocigóticos muestran que 53% de éstos padecen la enfermedad (15 y 16).

A pesar de la estrecha relación entre el B27 y la EA, no todos los individuos afectados son B27, y unicamente 2% de los sujetos B27 en la población general desarrollan la enfermedad.

Se piensa que la aparición de la enfermedad está relacionada con otros factores , tanto ambientales como genéticos que se encuentran presentes en los pacientes con EA. (12,14,22,32,36, 42,44)

Se ha propuesto que el gen que codifica para B27 podría estar en desequilibrio de enlace con otro(s) gen(es) que predisponen a la

enfermedad, aunque los diversos estudios hechos en pacientes con EA tipificando haplotipos del complemento y glioxalasa (haplotipos extendidos) no muestran asociación definitiva con otro gen (29,41).

En la actualidad se encuentran datos suficientes que demuestran que la enfermedad tiene rasgos clínicos diferentes de acuerdo al grupo étnico (1,4,5,17,19,23,24,27,30,31,37,41), tal como es el caso de la población mestiza mexicana, en la cual la enfermedad aparece antes de los 16 años en el 50% de los pacientes en quienes la artritis periférica constituye la primera manifestación de la enfermedad en 81%. El antígeno B27 se encuentra en 68.6 a 80.7% de los adultos con EA y en 91.2% de los del grupo juvenil en México (5,7,10).

En un estudio previo realizado en nuestra población se encontró que aproximadamente 45% de los familiares en primer grado de probandos con EAJ tenían una ó mas anomalías clínicas ó radiológicas clasificadas entonces en las categorías de EA ó enfermedad espondilítica; dicho porcentaje es discretamente mayor que el reportado en EA del adulto en grupos caucásicos blancos (6,8,9).

En dicho estudio, los familiares que tuvieron el diagnóstico de EA se encontraron en 5 de 13 familias, en estrecha relación con el B27 y sin relación con otros genes clase I, II ó III. En la mayoría de los familiares afectados el inicio de la enfermedad fue en la edad adulta.

Diez de los once familiares con EA tuvieron

hipergammaglobulinemia, 7 de 10 por IgA y 2 de 10 por IgG. Trece de los 21 pacientes clasificados en la categoría de enfermedad espondilítica también tuvieron hipergammaglobulinemia, la cual correspondió en 5 casos a IgA y en 4 a IgG. Dichas anomalías se encontraron en familiares sintomáticos y asintomáticos (8).

En otros estudios se ha demostrado que los pacientes con EA cursan con hipergammaglobulinemia durante los periodos de actividad de la enfermedad, específicamente por elevación de la IgA y con menor frecuencia de la IgM y la IgG. (25,26,38)

La elevación de IgA descrita originalmente por Mancini (33), ha sido motivo de estudios recientes por diversos autores los cuales han encontrado que existe una relación entre dicha anomalía, el estado de actividad clínica de la enfermedad y algunas manifestaciones. A pesar de esto, existe controversia al respecto, ya que otros autores no han encontrado dicha asociación (29,39,43).

La IgA predomina en secreciones corporales como las del tracto gastrointestinal, en donde tiene un papel primordial en la interacción con bacterias patógenas y no patógenas; se ha postulado que el aumento de IgA en pacientes con EA se encuentra relacionado con el papel que se ha atribuido al tracto gastrointestinal en la patogenia de la enfermedad (33).

Por otro lado, algunos autores han encontrado complejos inmunes circulantes que contienen IgA en pacientes con EA, en aparente relación con la actividad de la enfermedad, aunque no es claro si

existe ó no reactividad de la IgA sérica ó salival contra enterobacterias en este tipo de pacientes. Alrededor de 23 a 41% de los pacientes con EA tienen factor reumatoide tipo IgA en el suero (16,25,26,43,45).

El espectro clínico de la EA es amplio y va desde el sujeto predispuesto genéticamente, al enfermo con el cuadro clínico típico.

El espectro de la enfermedad en los familiares de primer grado de probandos con EA juvenil es también amplio, aunque relativamente desconocido.

La elevación sérica de gammaglobulinas e inmunoglobulinas en el paciente con EA está relacionada con episodios de actividad.

Un porcentaje variable de familiares en primer grado de estos pacientes tienen dicha anomalía aún en ausencia de manifestaciones clínicas, lo cual podría sugerir que el aumento de gammaglobulinas e inmunoglobulinas puede ser una anomalía relacionada con la susceptibilidad genética del individuo al desarrollo de la enfermedad.

Si el análisis cuidadoso de estos datos y su correlación con el cuadro clínico y genes de susceptibilidad demuestran una relación significativa, es posible que la concentración anormal de estas proteínas en el suero de familiares en primer grado de pacientes con EA juvenil pueda ser considerado como un marcador subclínico de la enfermedad.

El objetivo del presente estudio es determinar la prevalencia de dicho fenómeno y su correlación con otros parámetros en familiares de pacientes con EA juvenil.

## II. HIPOTESIS.

Los familiares en primer grado de pacientes con EA juvenil, al igual que los probandos con la enfermedad tienen concentraciones séricas elevadas de gammaglobulinas y/o inmunoglobulinas G, M y/o A, lo cual se relaciona con la presencia del antígeno HLA B27 independientemente de la presencia ó ausencia de síntomas ó signos clínicos de enfermedad.

## III. OBJETIVOS.

Los objetivos del presente estudio fueron divididos en 2 grupos de acuerdo a la población en estudio.

- 1) Familiares en primer grado de pacientes con EA juvenil:
  - A. Determinar la frecuencia de hipergammaglobulinemia y elevación de las inmunoglobulinas G, M y A en el suero .
  - B. Determinar si existe correlación entre éstas anomalías y la presencia del antígeno de histocompatibilidad B27, espondilitis anquilosante y/o enfermedad espondilítica.

**2) Pacientes con EA juvenil:**

- A. Determinar la frecuencia de elevación de las inmunoglobulinas G, M y A en el suero.**
- B. Determinar si existe asociación entre actividad de la enfermedad (ocular, musculoesquelética y/o sistémica) y elevación de las inmunoglobulinas mencionadas.**

**IV. MATERIAL Y METODOS.**

---

**Sujetos de Estudio:**

El universo de estudio se formó con 86 sujetos pertenecientes a 3 grupos.

- 1. Familiares en primer grado de pacientes con EA juvenil (n:56). Que incluyó a padres, madres, hermanos y hermanas de 12 probandos con EA juvenil estudiados previamente y en los cuales se conocían el estado clínico, concentraciones séricas de gammaglobulinas e inmunoglobulinas G, A y M, antígenos de histocompatibilidad, complotipos y fenotipos de la glioxalasa (8).**

**Criterios de inclusión:**

- A. Familiares en primer grado de pacientes con EA juvenil que acudían regularmente al servicio de Reumatología del Hospital General de México, S.S.**
- B. Familiares que aceptaron participar en el estudio, una vez**

que se les dió información con relación a éste.

**Criterios de exclusión:**

- A. Familiares que una vez que aceptaron participar en el estudio no acudieron para estudios de laboratorio y gabinete.

Los 56 sujetos que constituían dicho grupo se encontraban clasificados en 2 categorías:

- a. Enfermos: Aquellos familiares con el diagnóstico de Espondilitis anquilosante definida ó probable según los criterios diagnósticos de Nueva York 1967 (anexo 1) , ó enfermedad espondilítica definida ó posible según los criterios propuestos por Cats el al (13). (ver anexo 1)
- b. Sanos. Aquellos familiares que en el momento del estudio no tuvieron datos clínicos compatibles con ningunas de las categorías mencionadas anteriormente.

**2. Pacientes con EA juvenil. (n:13)**

Pacientes con el diagnóstico de EA (2) cuya primera manifestación ocurrió antes de los 16 años, vistos en forma consecutiva en la Unidad de Reumatología del Hospital General de México, S.S.

**Criterios de inclusión.**

- A. Pacientes con diagnóstico de EA juvenil que acudían regularmente al servicio de Reumatología del Hospital ya mencionado.

- B. Pacientes que aceptaron participar en el estudio, una vez que se les dió información con relación a éste.

**Criterios de exclusión.**

- A. Pacientes que ya habían aceptado participar en el estudio y no acudieron posteriormente a las citas de laboratorio y gabinete.
- 3. Sujetos aparentemente sanos. En este grupo se incluyeron sueros del personal médico y de enfermería del Hospital General de México, S. S.

**Criterios de inclusión.**

- A. Sujetos sanos que aceptaron participar en el estudio.
- B. Sujetos sanos sin historia personal ó familiar de EA u otras espondiloartropatías.

**Aspectos éticos.**

El estudio se realizó de acuerdo a las recomendaciones del reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud de la S.S., la Declaración de Helsinki y su modificación en Tokio.

## Métodos.

### Estudio clínico.

El estudio de los familiares en primer grado de los pacientes con EA juvenil se hizo previamente ( 8) y de acuerdo a ello los pacientes se clasificaron en los grupos antes mencionados. En esa ocasión, a todos ellos se les hizo un análisis clínico detallado, estudios radiográficos y de laboratorio. Tanto el investigador como el personal que interpretó los estudios radiográficos y de laboratorio desconocían el resultado del HLA, ó cualquiera de los otros estudios al momento de llevarlos a cabo.

El grupo de pacientes con EA juvenil fue estudiado con el objeto de determinar el estado de actividad de la enfermedad tanto a nivel ocular, como musculoesquelético y/o sistémico, así como la presencia de parásitos en las semanas previas al estudio (anexo 2).

### V. Análisis estadístico.

Las variables nominales se analizaron mediante proporciones; se utilizó mediana como medida de tendencia central para las variables dimensionales, tanto éstas como las ordinales se analizaron con U de Mann Whitney, debido a que la población no tenía una distribución normal y no se cumplía con el criterio de homoscedasticidad (homogeneidad de las varianzas).

El nivel de significancia se estableció en 0.05, pero se realizó ajuste de Bonferroni cuando se hicieron comparaciones múltiples.

## **VI. Resultados.**

---

### **Grupo 1. Familiares.**

Se estudiaron 56 familiares en primer grado, pertenecientes a 12 familias de pacientes con EA juvenil. Treinta y dos (57%) fueron del sexo femenino y 24 (42.8%) del sexo masculino. (gráfica 1) Treinta y tres sujetos (57%) tuvieron HLA B27 y 23 (41%) antígenos del locus B de otros tipos.

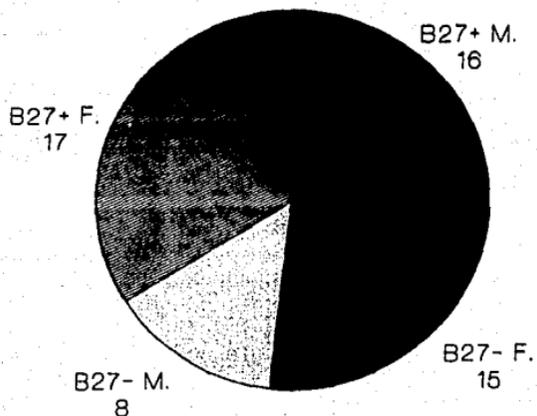
Exceptuando el HLA B27, ningún otro antígeno de histocompatibilidad de los locus A, B ó DR segregó en forma significativa en los individuos estudiados (8).

Las edades fueron similares en ambos grupos:  $32.02 \pm 15.03$  años en los B27+ y  $32.6 \pm 17$  años en el grupo B27-.

Dieciséis (48%) del grupo B27+ fueron del sexo masculino y únicamente 8 (34%) de los B27-. (cuadro 1 y gráfica 2)

De acuerdo a los criterios propuestos se clasificaron en aquellos con 1) espondilitis anquilosante definida, 2) espondilitis anquilosante probable, 3) enfermedad espondilítica definida, 4) enfermedad espondilítica posible y 5) sanos. Diecisiete (51%) de los familiares B27+ tenían EA ó enfermedad espondilítica (enfermos) y 16 (49%) estaban sanos. Entre los B27-, 8 fueron enfermos (34%) y 15 (67%) sanos. (cuadro 1).

**Gráfica 1. Familiares B27+/B27**  
**Distribución por sexo.(n=56)**



**F: femenino M: masculino.**

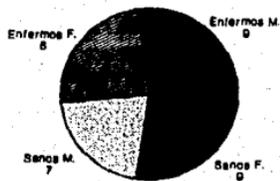
Cuadro 1. Familiares en primer grado de pacientes con EA juvenil.

| HLA      | n  | Edad<br>x +s    | Sexo<br>M/F | EA<br>df.<br>n(%) | EA<br>prb.<br>n(%) | ES<br>df.<br>n(%) | ES<br>ps.<br>n(%) | Sanos<br>n(%) |
|----------|----|-----------------|-------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------|
| B27+     | 33 | 32.02<br>+15.03 | 16/17       | 3<br>(9%)         | 5<br>(15%)         | 9<br>(27%)        | 0                 | 16<br>(49%)   |
| B27-     | 23 | 32.6<br>+17.6   | 8/15        | 1<br>(4%)         | 6<br>(26%)         | 0                 | 1<br>(4%)         | 15<br>(65%)   |
| Total    | 56 |                 | 24/32       |                   |                    |                   |                   |               |
| Enfermos |    |                 |             |                   |                    |                   |                   |               |
| B27+     | 17 |                 |             |                   |                    |                   |                   |               |
| B27-     | 8  |                 |             |                   |                    |                   |                   |               |

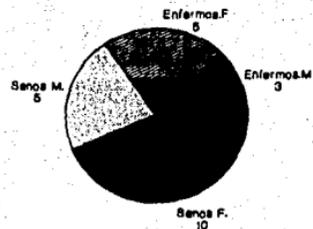
Abreviaturas :

EA df. Espondilitis anquilosante definida.  
 EA prb. Espondilitis anquilosante probable.  
 ES df. Enfermedad espondilítica definida.  
 ES ps. Enfermedad espondilítica posible.

Gráfica 2. Familiares B27+/B27-  
Distribución por enfermedad y sexo.  
2a. B27+ (n:33)



2b. B27- (n:23)



M: Masculino F: Femenino.

En los niveles de proteínas séricas, las alfa 1 y beta fueron normales en todos los sujetos estudiados. Hubo un aumento discreto de alfa 2 en algunos de los familiares, sin embargo esta alteración no predominó en ninguno de los grupos. (Cuadro 2)

El nivel de gammaglobulinas en los familiares B27+ fue significativamente mayor que el de los B27- ( $p < 0.025$ ), sin embargo, en las comparaciones entre familiares enfermos y sanos no se encontraron diferencias.

El grupo de familiares con el B27 tuvo aumento de la IgG y la IgA, lo cual fue significativamente diferente a lo encontrado en los B27-, ( $p < 0.005$  y  $p < 0.0005$  respectivamente); con respecto a la IgM no se encontraron diferencias (gráficas 3,4 y 5).

Con el fin de saber si dichas elevaciones eran debidas a la mayor frecuencia de enfermos entre los B27+, se compararon los niveles de IgG e IgA en B27+ y B27-, enfermos y sanos en forma independiente (cuadro 3).

Los familiares enfermos B27+ tuvieron títulos mas altos de IgG que los familiares enfermos B27- ( $p < 0.025$ ) (gráfica 6), e IgA ( $p < 0.001$ ) (gráfica 7). Sin embargo, aunque los títulos de IgG e IgA tienden a ser mas altos en los familiares sanos B27+ que en los B27- la diferencia no es estadísticamente significativa (Cuadro 3).

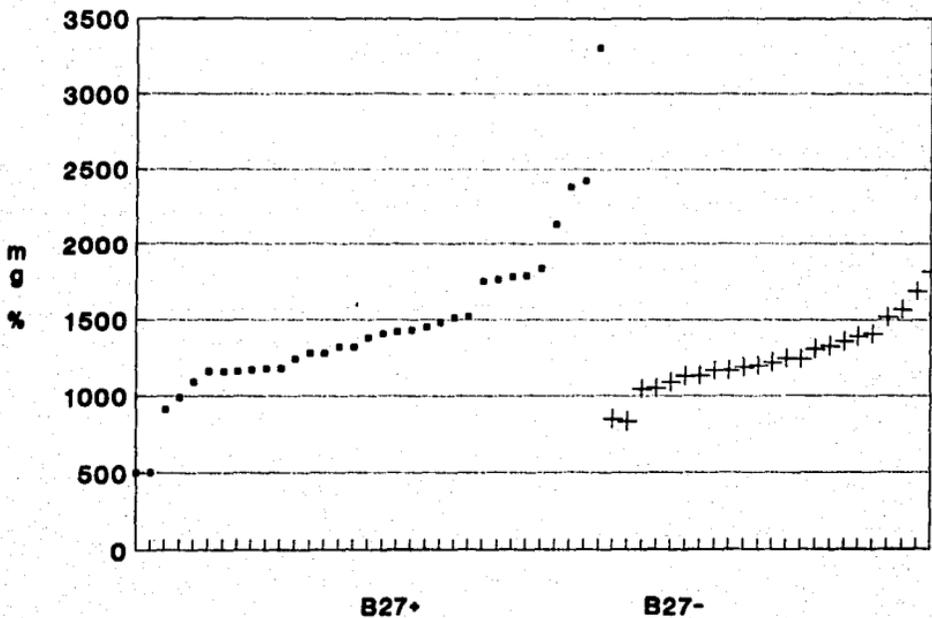
Al tomar el grupo de familiares B27+ y comparar a aquellos con y sin enfermedad se encontró que los primeros tienen un aumento de la IgG ( $p < 0.025$ ) y la IgA ( $p < 0.01$ ) significativamente diferente al encontrado en los sanos. (gráfica 8)

**Cuadro 2. Concentración de proteínas séricas en familiares en primer grado de pacientes con EA juvenil. (mediana)**

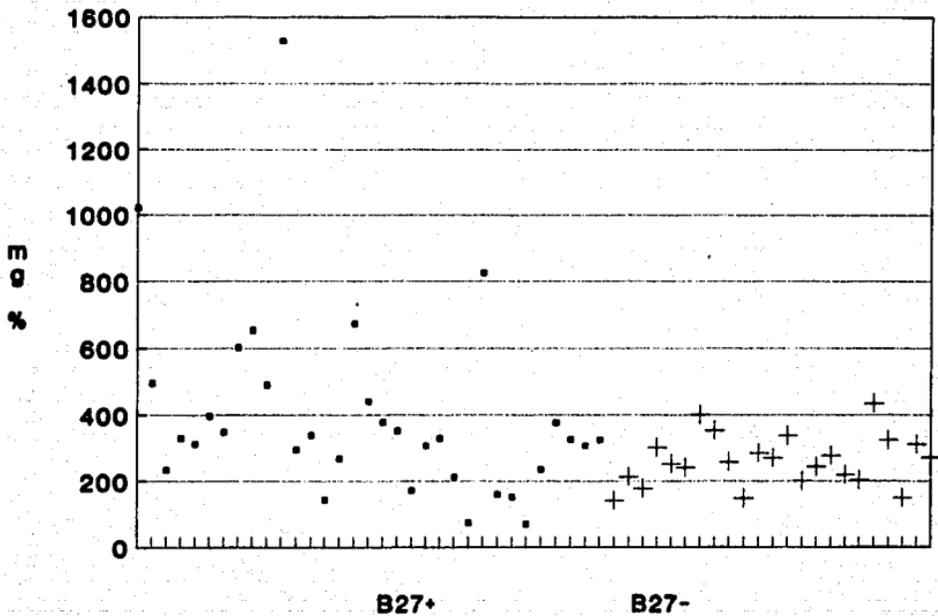
|                | B27+     |       |       | B27-     |       |       |
|----------------|----------|-------|-------|----------|-------|-------|
|                | Enfermos | Sanos | Total | Enfermos | Sanos | Total |
| alfa 1 (mg/dl) | 0.33     | 0.31  | 0.32  | 0.32     | 0.31  | 0.30  |
| alfa 2 (mg/dl) | 1.04     | 0.99  | 1.02  | 1.08     | 1.02  | 1.02  |
| beta (mg/dl)   | 1.36     | 1.31  | 1.34  | 1.26     | 1.28  | 1.34  |
| gamma (mg/dl)  | 1.87     | 1.67  | 1.72* | 1.65     | 1.62  | 1.62* |

\*  $p < 0.025$ .

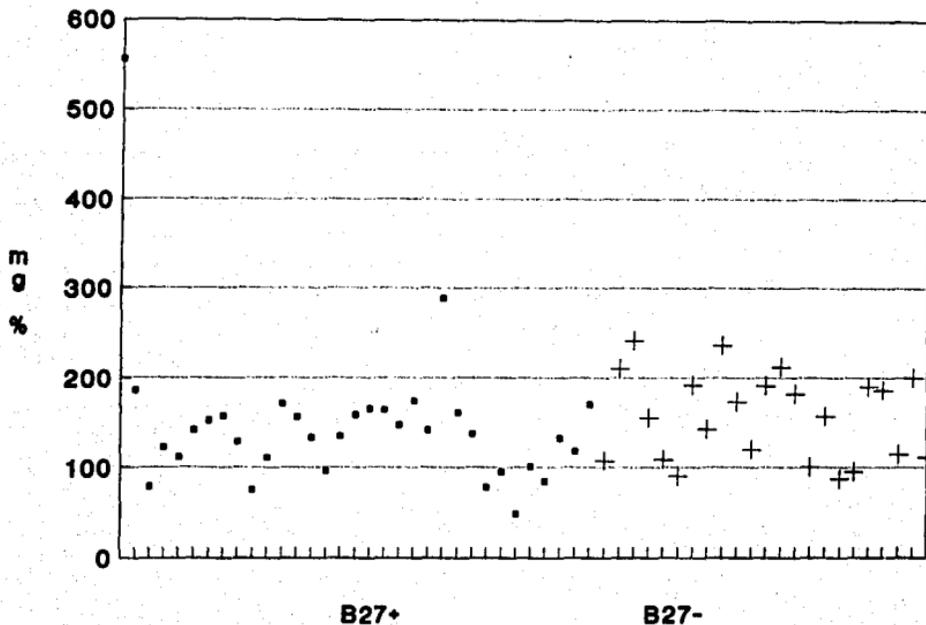
Gráfica 3. IgG en Familiares B27+ / B27-



Gráfica 4. IgA en Familiares B27+ / B27-



Gráfica 5. IgM en Familiares B27+/B27-

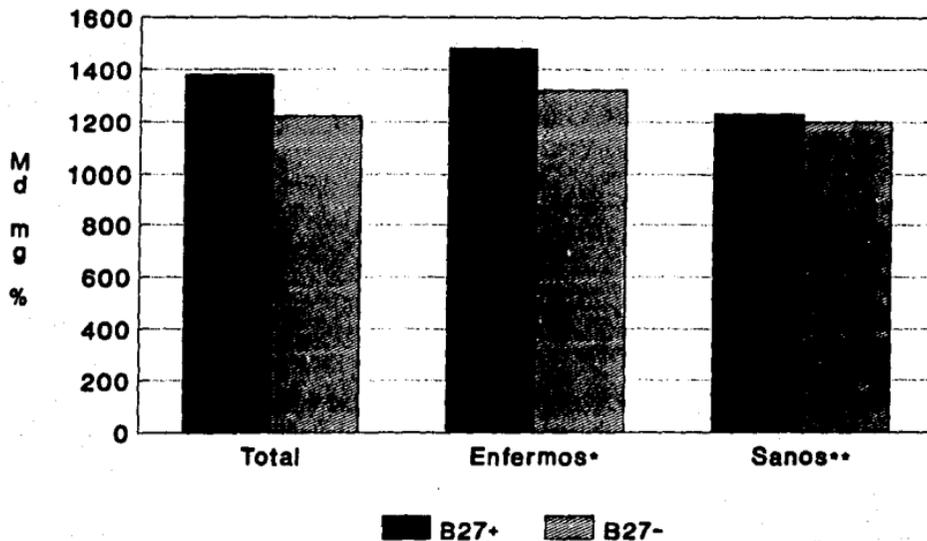


Cuadro 3. Concentración de inmunoglobulinas en el suero de familiares en primer grado de pacientes con EA juvenil (mediana).

|              | B27+     |       |       | B27-     |       |       |
|--------------|----------|-------|-------|----------|-------|-------|
|              | Enfermos | Sanos | Total | Enfermos | Sanos | Total |
| IgG<br>(mg%) | 1480)*   | 1230~ | 1380* | 1320)    | 1200  | 1220* |
| IgA<br>(mg%) | 395@{    | 306{  | 328=  | 256@)    | 270   | 258=  |
| IgM<br>(mg%) | 134      | 139   | 137   | 148      | 182   | 157   |

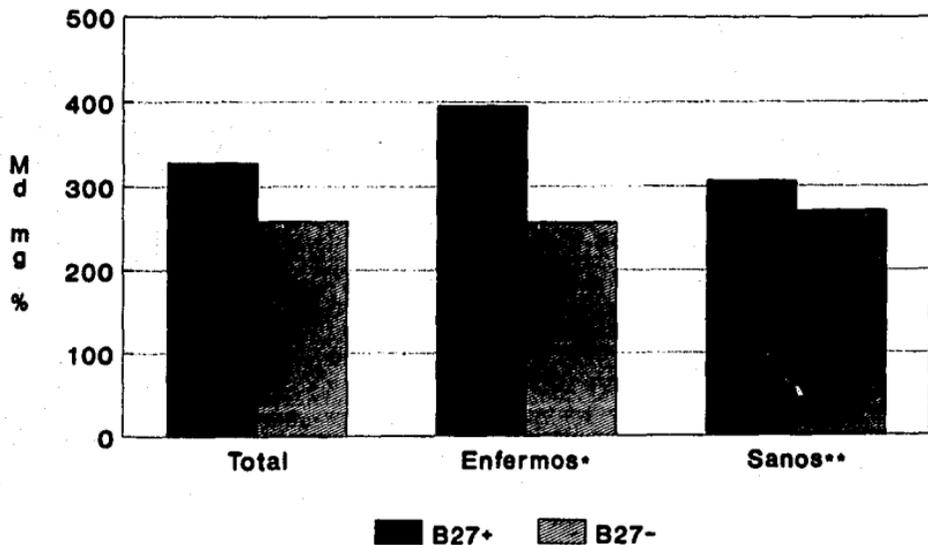
\* p<0.025  
 ~ p<0.0005  
 ) p<0.05  
 @ p<0.001  
 - p<0.025  
 { p<0.01

Gráfica 6. IgG en familiares.  
Comparación B27/Estado clínico.



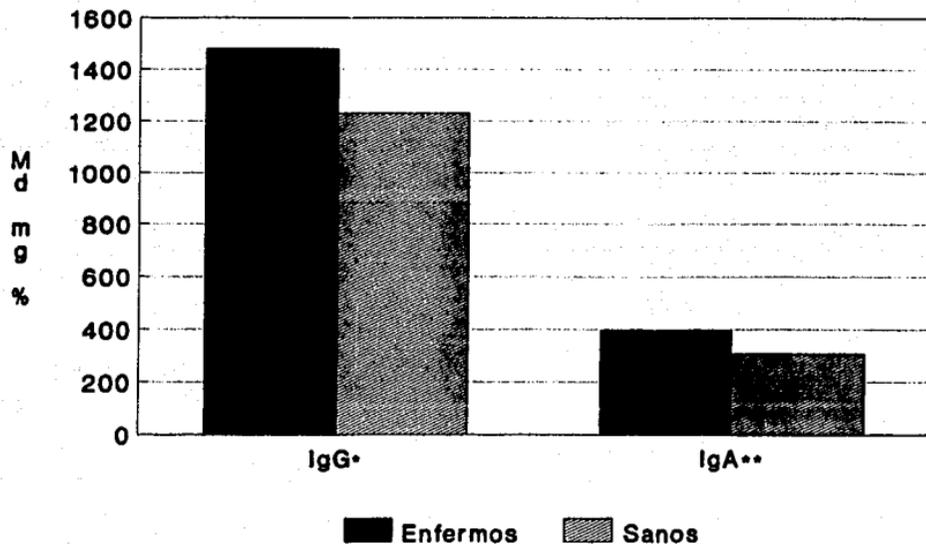
\*p<0.05, \*\*p:NS

Gráfica 7. IgA en familiares.  
Comparación B27/estado clínico



\*p<0.001, \*\*p:NS

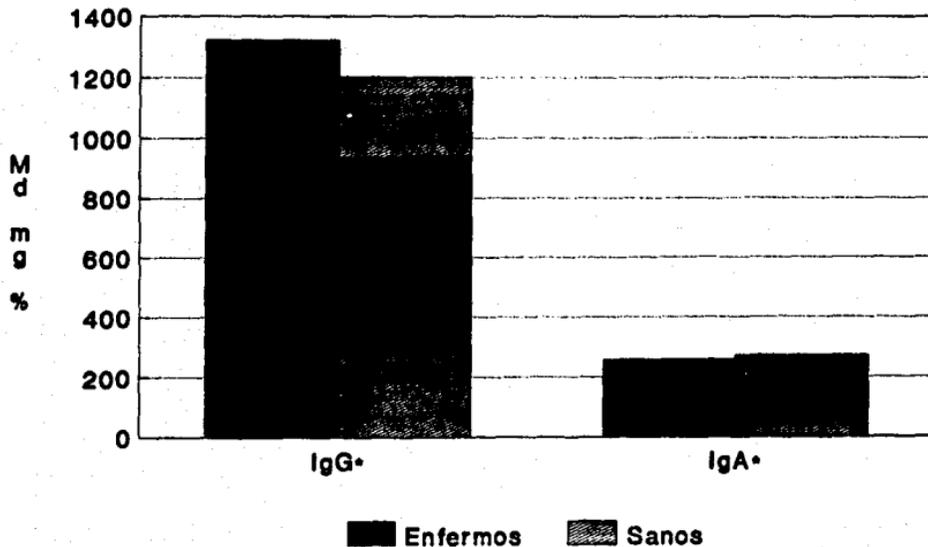
**Gráfica 8. Familiares B27+ IgG e IgA  
Comparación Enfermos/Sanos**



\*p<0.025, \*\*p<0.01

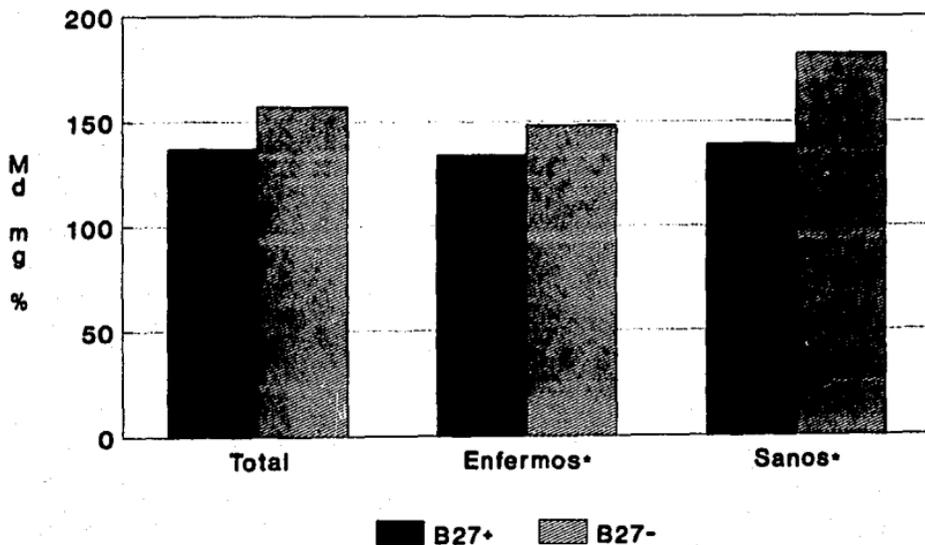
Este hallazgo no se observa en el grupo B27- en el que los familiares enfermos tienen títulos de IgG e IgA similares a los encontrados en los sanos (gráfica 9). No se encontraron diferencias significativas con respecto a la IgM, aunque en términos generales los familiares sanos B27- tienden a tener títulos mayores al compararlos con los B27+ e incluso con los mismos enfermos B27- (gráfica 10).

Gráfica 9. Familiares B27-, IgG e IgA  
Comparación Enfermos/Sanos



\* p: NS

Gráfica 10. IgM en familiares.  
Comparación B27/Estado clínico.



\* p:NS

**Grupo 2. Pacientes con EA juvenil.**

Se estudiaron 15 pacientes con EA juvenil, 14 del sexo masculino y uno femenino.

La edad promedio fue de  $22.6 \pm 8.6$  años.

Doce pacientes (80%) tuvieron datos de actividad inflamatoria musculoesquelética (artritis y/o entesitis) al tomar la muestra. El índice de actividad en las entesis varió de 0 a 24, lo cual dió como resultado una pobre correlación con otros parámetros de actividad.

Tres pacientes tenían actividad ocular al momento de entrar al estudio y 7 pacientes actividad sistémica, consistente en todos estos con actividad musculoesquelética y/o ocular simultáneas (cuadro 4).

Al momento del estudio, todos los pacientes recibían antiinflamatorios no esteroides. Cuatro de ellos recibían esteroides a dosis bajas, 5 sulfasalazina y 1 ciclosporina.

Cuatro pacientes tenían parásitos intestinales, lo que sin embargo no se correlacionó con actividad a ningún nivel (cuadro 4).

En todos los pacientes se encontraron los títulos de las proteínas alfa 1 y beta dentro de límites normales ó discretamente elevados. Siete de ellos tuvieron aumento de las proteínas alfa 2, y aunque todos ellos tenían datos de actividad, no se relacionó con ninguno de los parámetros estudiados en particular.

Doce pacientes cursaron con hipergammaglobulinemia en grado variable y 3 con gammaglobulinas dentro de los límites normales. El único paciente que tuvo actividad en los 3 niveles tenía aumento de la IgG por arriba de cinco desviaciones estándar del normal e IgA por arriba de cuatro. Ocho pacientes tuvieron actividad en 2 niveles y aumento de la IgG en grado variable; siete de ellos también tuvieron aumento de la IgA en grado variable (cuadro 5). Tres pacientes tenían actividad en un solo nivel al momento del estudio, 2 de ellos tenían IgG elevada e IgA normal y el otro IgA elevada e IgG normal.

De los 3 pacientes inactivos 2 tuvieron IgG e IgA normales, mientras que el otro tenía una discreta elevación de ambas. Este último paciente cursaba con un cuadro de parasitosis intestinal al momento del estudio lo que constituyó la única diferencia clínica con respecto a los pacientes inactivos.

Los títulos de IgM se encontraron elevados en grado variable en 6 pacientes, pero sin relación con otros parámetros.

Cuadro 4. Pacientes con EA juvenil. Características clínicas.

| Act. global | Act. ME | Art. | Ent. | Act. ocular | Act. sist. | Parásitos |
|-------------|---------|------|------|-------------|------------|-----------|
| 3           | +       | +    | 6    | +           | +          | +         |
| 2           | +       | +    | 6    | +           | -          | -         |
| 2           | +       | +    | 3    | +           | -          | -         |
| 2           | +       | +    | 24   | -           | +          | -         |
| 2           | +       | +    | 0    | -           | +          | -         |
| 2           | +       | -    | 18   | -           | +          | +         |
| 2           | +       | -    | 12   | -           | +          | +         |
| 2           | +       | +    | 6    | -           | +          | -         |
| 2           | +       | -    | 3    | -           | +          | -         |
| 1           | +       | +    | 0    | -           | -          | -         |
| 1           | +       | -    | 6    | -           | -          | -         |
| 1           | +       | +    | 0    | -           | -          | -         |
| 0           | -       | -    | 0    | -           | -          | -         |
| 0           | -       | -    | 0    | -           | -          | -         |
| 0           | -       | -    | 0    | -           | -          | -         |

Act.global : Actividad (no. de niveles afectados)

Act.ME: Actividad musculoesquelética (+/-)

Art.: Artritis (+/-)

Ent.: Índice de entesis (ref. 34)

Act.ocular: Actividad ocular (+/-)

Act.sist.: Actividad sistémica (+/-)

Parásitos: (+/-)

Cuadro 5. Pacientes con EA juvenil. Determinaciones de laboratorio en relación a actividad.

| Act. global | Proteínas séricas |        |      |       |     |     |     |
|-------------|-------------------|--------|------|-------|-----|-----|-----|
|             | alfa 1            | alfa 2 | beta | gamma | IgG | IgA | IgM |
| 3           |                   | ■      |      | ■     | ■   | ■   | ■   |
| 2           |                   | ■      |      | ■     | ■   | ■   | ■   |
| 2           | ■                 | ■      |      | ■     | ■   | ■   | ■   |
| 2           |                   | ■      |      | ■     | ■   | ■   | ■   |
| 2           |                   | ■      |      | ■     | ■   | ■   | ■   |
| 2           |                   | ■      |      | ■     | ■   | ■   | ■   |
| 2           |                   | ■      |      | ■     | ■   | ■   | ■   |
| 2           |                   | ■      |      | ■     | ■   | ■   | ■   |
| 2           |                   | ■      |      | ■     | ■   | ■   | ■   |
| 2           |                   | ■      |      | ■     | ■   | ■   | ■   |
| 2           |                   | ■      |      | ■     | ■   | ■   | ■   |
| 1           |                   | ■      |      | ■     | ■   | ■   | ■   |
| 1           |                   | ■      |      | ■     | ■   | ■   | ■   |
| 1*          |                   | ■      |      | ■     | ■   | ■   | ■   |
| 0           |                   |        |      |       |     |     |     |
| 0           |                   |        |      |       |     |     |     |
| 0           |                   |        |      |       |     |     |     |

■ Aumento de la concentración por arriba de lo normal.

## VII. Discusión.

---

Los resultados de este estudio señalan que los familiares B27+ de pacientes con EA juvenil tienen un aumento en la frecuencia de las formas definida ó probable de EA , mientras que en los B27- no se observa este hallazgo. Esto confirma que la presencia del B27 se relaciona con la segregación de EA en familias y quizá con la gravedad de la sintomatología. Tanto la EA como el antígeno HLA-B27 se encontraron con mayor frecuencia en hombres aún cuando la primera se buscó con la misma exhaustividad en las mujeres.

Ademas de ciertas alteraciones clinicas, los familiares en primer grado de pacientes con EA juvenil tienen un aumento en la concentración de diversas proteínas e inmunoglobulinas en el suero. Dicha anomalía parece estar también relacionada con la presencia del antígeno HLA B27 aún en los familiares sanos y, en forma mas importante en aquellos con manifestaciones clinicas compatibles con EA ó enfermedad espondilítica.

Al comparar la concentración promedio de gammaglobulinas, IgA e IgG, de los sujetos B27+ con las de los B27- se encontraron diferencias significativas a favor de los primeros. La concentración de IgM, sin embargo, fue similar en ambos grupos. Estos resultados podrían explicarse por la existencia de un mayor número de familiares enfermos en el grupo B27+ en comparación con los B27-, las diferencias observadas en la concentración sérica de IgA e IgG persisten cuando se comparan los familiares enfermos

B27+ (en quienes las concentraciones son mayores) con los familiares enfermos B27-, la misma tendencia existe al comparar familiares sanos B27+ con familiares sanos B27, aunque en este caso, las diferencias no son estadísticamente significativas.

Estudios realizados en caucásicos con EA del adulto y en familiares de los mismos han mostrado concentraciones elevadas de inmunoglobulinas séricas, principalmente IgA e IgM (11,26,30,33), lo cual es diferente a lo encontrado en este estudio donde las elevaciones más importantes tanto en familiares como en pacientes con EA juvenil correspondieron a la IgA y la IgG. Quizá estas diferencias podrían explicarse a través de la presencia de características inmunogenéticas y clínicas propias de cada grupo racial.

Se ha propuesto que además de B27 existan otro (s) gen (es) relacionados con la susceptibilidad de un individuo a presentar la enfermedad, y aunque no hay bases al respecto, se puede pensar que genes de inmunoglobulinas y algunas proteínas de fase aguda e incluso algunos genes que determinen mayor segregación en el sexo masculino pueden estar involucrados y relacionados a B27.

Como ya se había descrito anteriormente, es probable que los mecanismos patogénicos de inflamación activa difieran entre los enfermos B27+ y los B27-, ya que tanto la severidad de la enfermedad, e incluso en este estudio, la edad de presentación y las anormalidades bioquímicas detectadas en los estudios de laboratorio son diferentes tanto en familiares como en los mismos pacientes.

Diversos estudios han demostrado en EA del adulto hipergammaglobulinemia en relación con actividad de la enfermedad pero hay controversias al respecto (33,38).

En el presente trabajo se reporta en forma preliminar asociación de gammaglobulinas IgG e IgA con actividad de la enfermedad medida a través del Índice de entesis de Mander y la presencia ó no de articulaciones inflamadas, manifestaciones oculares y síntomas generales. De estos parámetros, el índice de entesis resultó relativamente inespecífico e insensible ya que además de entesopatia la mayoría de los pacientes con EA tiene artritis periférica. La adición de este último parámetro junto con los oculares y sistémicos aparentemente mejoraron la evaluación global del estado de actividad y su correlación con parámetros de laboratorio.

Los doce pacientes activos tenían aumento de IgG y/o IgA mientras que en uno de los inactivos se encontró aumento discreto de IgG e IgA; dicho paciente tenía parasitosis en ese momento, lo cual posiblemente esté relacionado con el hallazgo.

En EA del adulto se ha propuesto que la presencia ciertas enterobacterias en individuos genéticamente susceptibles pueden dar lugar al desarrollo de mecanismos que lleven a un aumento de IgA, consecutivo a un mayor producción de ésta por la mucosa intestinal y que finalmente desemboquen en la presencia de manifestaciones clínicas.

Los estudios histológicos de la mucosa de colon e ileón en pacientes con espondilitis anquilosante y otras

espondiloartropatías muestran cambios inflamatorios e inespecíficos agudos y crónicos que podrían conducir a trastornos de la permeabilidad intestinal y dar lugar al paso de antígenos en forma anormal.

La elevación de alfa 2 globulinas en 7 de los 12 pacientes activos y en ninguno de los inactivos habla a favor de esta proteína como parámetro de actividad en pacientes con EA juvenil. Dicho incremento probablemente sea debido al aumento de proteínas de fase aguda durante el proceso inflamatorio, ya que algunas de éstas como la alfa 2 macroglobulina y haptoglobina tienen movilidad electroforética en alfa 2.

En conclusión, los familiares en primer grado de pacientes con EA juvenil B27+ cursan con mayor frecuencia con aumento de IgA y en menor proporción IgG a diferencia de los B27-.

Dicha anomalía sucede tanto en familiares B27+ enfermos como en aquellos sanos.

El incremento de IgG e IgA y probablemente otras proteínas en pacientes con EA juvenil parecen estar asociados a actividad de la enfermedad.

### VIII. Anexo 1.

---

**Criterios de Nueva York para el diagnóstico de Espondilitis anquilosante. (2)**

1. Limitación del movimiento de la columna lumbar en flexión lateral, anterior y extensión.
2. Historia de dolor en la unión dorsolumbar.
3. Limitación de la expansión torácica menor de 2.5cm

**Espondilitis anquilosante definida:**

- a) Sacroilitis bilateral grado III-IV, asociada al menos a un criterio clínico.
- b) Sacroilitis unilateral grado III-IV ó sacroilitis bilateral grado II, asociadas con criterio 1, ó con criterios 2 y 3.

**Espondilitis anquilosante probable:**

**Sacroilitis bilateral grado III-IV sin criterios clínicos.**

**Criterios de Cats para el diagnóstico de Enfermedad espondilítica. (15)**

1. Historia clínica de inicio insidioso de dolor bajo de espalda de mas de 3 meses de duración , acompañado de rigidez matutina , que mejora con el ejercicio y edad de inicio menor de 45 años.
2. Cualquiera de los siguientes datos en familiares en primer ó

segundo grado de pacientes con EA ó individuos B27+ en la población general con edad menor a 45 años:

- a) Dolor torácico recurrente y rigidez en la columna dorsal de etiología desconocida.
- b) Entesopatía y/u oligoartritis crónica ó recurrente ,con factor reumatoide y anticuerpos antinucleares negativos.
- c) Uveítis anterior aguda unilateral.

3. Disminución en la movilidad de la columna lumbar en los planos sagital y frontal no secundaria a espondilitis infecciosa, enfermedades neurológicas, hernia de disco, enfermedad discal degenerativa e Hiperostosis esquelética idiopática difusa (DISH).

4. Restricción en la expansión del tórax en comparación con valores normales de acuerdo a edad y sexo no secundaria a otras enfermedades como deformaciones torácicas juveniles ó adolescentes; enfermedad cardiaca congénita ó enfermedades pulmonares graves.

5. Evidencia radiológica de sacroilitis bilateral grado II ó mas (de acuerdo a criterios de Nueva York) ó unilateral grado III ó IV excluyendo afección sacroiliaca de enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo, fluorosis, osteomalacia hipofosfatémica, brucelosis, tuberculosis, fiebre mediterránea familiar , cuadriplejía y otras enfermedades neurológicas graves e incapacitantes.

**Enfermedad espondilítica posible: Cualquiera de los 5 criterios e inicio antes de los 45 años.**

**Enfermedad espondilítica definida: Presencia de 3 de los 4 criterios clínicos ó presencia del criterio radiológico mas uno clínico.**

**IX. Anexo 2.**

**Espondilitis Anquilosante Juvenil  
Cuestionario.**

Nombre \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_  
Edad inicio \_\_\_\_\_ Expediente \_\_\_\_\_

Diagnóstico: (Si/No)  
EA definida \_\_\_\_\_  
EA probable \_\_\_\_\_  
Ant. uveítis \_\_\_\_\_  
Ant. enf. inflamatoria  
intestinal. \_\_\_\_\_

Criterios de Actividad (Si/No) + 2 semanas de la muestra.

|                        |       |                    |       |
|------------------------|-------|--------------------|-------|
| Dolor unión lumbosacra | _____ | Dolor costosternal | _____ |
| Artritis               | _____ | Entesitis          | _____ |
| Uveítis                | _____ | ; VSG              | _____ |
| Enf. inflamatoria      | _____ | Anemia             | _____ |
| intestinal             | _____ | Leucocitosis       | _____ |

Schober \_\_\_\_\_ cm. Wright \_\_\_\_\_ cm. Expansión torácica \_\_\_\_\_ cm.  
Sacroilitis (grado) \_\_\_\_\_

No. articulaciones c/dolor \_\_\_\_\_  
No. articulaciones inflamadas \_\_\_\_\_ Índice de entesis \_\_\_\_\_  
Parásitos (Si/No) 4 semanas ó 6 meses previos sin tratamiento \_\_\_\_\_

Tratamiento antiinflamatorio máxime \_\_\_\_\_

Otros medicamentos \_\_\_\_\_

|                   |       |     |       |
|-------------------|-------|-----|-------|
| Proteínas totales | _____ | IgG | _____ |
| Albumina          | _____ | IgA | _____ |
| alfa 1            | _____ | IgM | _____ |
| alfa 2            | _____ |     |       |
| beta              | _____ |     |       |
| gamma             | _____ |     |       |

Fecha \_\_\_\_\_

## Bibliografía.

1. Ansell BM: Juvenile spondylitis and related disorders. En Moll JMH (ed): Ankylosing spondylitis. Edinburgh, Churchill Livingstone 1980, 120-36.
2. Bennett PH et al: New York symposium on population studies on the rheumatic diseases: New diagnostic criteria. Bull Rheum Dis 1969; 17: 453-8
3. Burgos Vargas R et al: Espondilitis anquilosante juvenil. Características clínicas en 41 enfermos. Bol Med Hosp Inf 1985; 45: 523-30
4. Burgos Vargas R et al: El reconocimiento y diagnóstico de la espondilitis anquilosante juvenil : análisis clínico y estudio comparativo con la artritis reumatoide juvenil. Bol Med Hosp Inf Mex ; 45:500-11
5. Burgos Vargas R et al: La Clínica de Reumatología Pediátrica del Hospital General de México: frecuencia de las diferentes enfermedades. Rev Mex Reumat 1987; 2: 39-43
6. Burgos Vargas R et al: La afección axial de la espondilitis anquilosante juvenil. Bol Med Hosp Inf Mex 1988; 45:565-9
7. Burgos Vargas R et al: Ankylosing spondylitis in the Mexican mestizo. Patterns of disease according to age at onset. J Rheumatol 1989 ; 16: 186-91
8. Burgos Vargas R et al: Segregación de Espondilitis anquilosante, enfermedad espondilítica y el antígeno de histocompatibilidad B27 entre familiares en primer grado de probandos con espondilitis anquilosante definida juvenil. Rev Mex Reumatol 1989; 4:8.
9. Burgos Vargas R et al: Axial involvement in the seronegative enthesopathy and arthropathy syndrome and its progression to ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1989; 16: 192-7
10. Burgos Vargas R et al: Ankylosing spondylitis and related diseases in the mexican mestizo. Spine 1990: 4:665-74
11. Calin A: Ankylosing spondylitis. En : Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sludge CB (eds): Textbook of Rheumatology, Philadelphia WB Saunders 1981, 1017-52
12. Calin A et al: Familial aggregation of Reiter syndrome and ankylosing spondylitis: a comparative study. J Rheumatol 1984; 11: 672-77

13. Cats A et al : Proposals for diagnostic criteria of ankylosing spondylitis and allied disorders. Clin Exp Rheum 1987; 5: 167-71
14. Dahlquist S et al: HLA haplotypes in a family with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1985; 12: 518-22
15. Eastmond CJ, : Discordance for ankylosing spondylitis in monozygotic twins. Ann Rheum Dis 1977; 36: 360-4
16. Emery, AEH: Genetics of ankylosing spondylitis. J Med Genet 1967; 4: 239-43
17. Ellefsen F: Juvenile ankylosing spondylitis. Acta Rheum Scand 1967; 13: 14-9
18. Fraga A et al: HLA B27 in mexican patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 1979; 22:302
19. Garcia Morteo O et al: Ankylosing spondylitis of juvenile onset: Comparison with adult onset disease. Scand J Rheumatol 1983; 12: 246-8
20. Gomor B et al : Distribution of HLA B27 and ankylosing spondylitis in the Hungarian population. J Rheumatol 1977; 4 (suppl) : 33-5
21. Hochberg MC: Epidemiology En : Calin A (ed): Spondyloarthropaties . Orlando, Grune and Stratton 1984, 21-41.
22. Hochberg M et al: Family studies in HLA B27 associated arthritis. Medicine 1985; 57: 463-72
23. Jacobs JC et al: HLA B27 associated spondyloarthritis and enthesopathy in childhood: Clinical, pathologic and radiographic observations in 58 patients. J Pediatr 1982; 100: 521-8
24. Jiménez J et al: The onset, evolution and final stages of juvenile ankylosing spondylitis are different from those of adult ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 1985;28 (suppl) :S22
25. Khan, MA: Ankylosing spondylitis. En: Calin, A (ed): Spondyloarthropaties. Orlando, Grune and Stratton, 1984 60-118.
26. Khan MA: Diagnosis of ankylosing spondylitis. En: Calin A (ed) Spondyloarthropaties. Orlando, Grune and Stratton, 1984 145-78.

27. Khan MA: Spondyloarthropaties in non-Caucasian populations of the world . En: Ziff M, Cohen SB (eds): Advances in Inflammation research. Vol. 9 The Spondyloarthropaties. New York, Raven Press, 1985, 95-9.
28. Khan MA et al.: Ankylosing spondylitis and related spondylo arthropaties. En: Samter M (ed): Immunological diseases. Vol IV Boston, Little Brown Co., 1988, 1509-38
29. Khan MA: Genetics of HLA B27. Br J Rheumatol 1988 (suppl II) 27:6-11.
30. Khan MA: Ankylosing spondylitis and heteogeneity of HLA B27 Semin Arthritis Rheum 1988; 18: 134-41
31. Ladd JR et al: Juvenile ankylosing spondylitis. Arthritis and Rheum 1971; 14:579-90.
32. Lothead, J et al: HLA B27 haplotypes in family studies of ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 1983; 26: 1011-16.
33. Mackiewics A et al: Biochemical markers of inflammation in spondylitis. Spine 1990; 4: 553-60.
34. Mander M et al: Studies with an enthesis index as a method of clinical assesment in ankylosing spondylitis. ' Ann Rheum Dis 1987; 46: 197-202.
35. Marks S et al: The natural history of juvenile ankylosing spondylitis: A case control study of juvenile and adult onset disease. J Rheumatol 1982; 9:739-41
36. Moller, P et al: Family studies in Bechterew Syndrome. Scand J Rheumatol 1984; 13: 1-14
37. Petty RE et al: Spondyloarthropaties of childhood. Pediatr Clin North Am 1986; 1079-96
38. Reynolds TL, et al: Differencies in HLA B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis: study of clinical disease activity and concentration of serum IgA, C reactive protein, and haptoglobin. Ann Rheum Dis 1991; 50: 154-7.
39. Rosenberg AM et al: A syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy in children. Arthritis Rheum 1982;25:1041-7
40. Schaller J et al: Ankylosing spondylitis with childhood onset. J Pediatr 1969; 14: 579-90
41. Scott SG : A monograph on adolescent spondylitis or ankylosing spondylitis. London, Oxford University Press 1942 36.

42. Stecher RM et al: Familial occurrence of ankylosing spondylitis. Br J Phys Med 1955; 18:176-83
43. Steffen C et al; IgA rheumatoid factors in ankylosing spondylitis. Z rheumatol 1988; 47:205-8
44. van der Linden S et al: The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA B27 positive individuals. Arthritis and Rheum 1984; 27:241-49.
45. Wilkinson M et al: Clinical features and course of ankylosing spondylitis: As seen in a followup of 222 hospital referred cases. Ann Rheum Dis 1958; 17: 209-28.