

11244
5
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
CENTRO MEDICO "20 DE NOVIEMBRE"
I. S. S. S. T. E.

DETECCION DE FACTOR REUMATOIDE OCULTO
EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE
JUVENIL

TESIS CON
FALDA DE ORIGEN

TESIS DE POSTGRADO

P R E S E N T A :

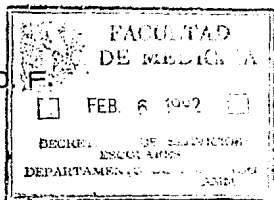
DR. JULIO VILLAGOMEZ CALDERON

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA

Asesor: Dra. Fedra Irazoque Palazuelos



México, D. F.



1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

RESUMEN

La presencia de factor reumatoide oculto Inmunoglobulina (FR-IgM) en niños con artritis reumatoide juvenil (ARJ) así como su significado clínico continúa siendo incierto. En nuestro estudio mediante prueba de ELISA, en 19 niños con ARJ lo encontramos en dos de cuatro niños con inicio sistémico, tres de cuatro en los de poliarticular y en cinco de ocho de los pacientes con inicio oligoarticular. Lo que nos da una prevalencia global de 52.6% por técnicas de aglutinación la prevalencia del FR-IgM fue significativamente menor que por la prueba de ELISA. Asimismo encontramos FR-IgM en otras enfermedades de etiología infecciosa, lo que sugiere que el FR-IgM puede actuar como inmunocomplejo y favorecer de este modo los mecanismos de daño tisular (articular).

El 80% de los pacientes positivos se encuentran en clase funcional III y el 20% en clase funcional II. Lo que demuestra que el FR-IgM detectado por técnica de ELISA independientemente de sus cifras se asocia a mal pronóstico. Por lo que la determinación del FR-IgM por técnicas especiales como el de ELISA son útiles en el estudio inicial y seguimiento de los enfermos con ARJ.

INTRODUCCION

En la literatura se encuentra descrita esta enfermedad con diferentes acepciones, a saber: artritis crónica juvenil, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil y enfermedad de

Still todos estos utilizados en diferentes épocas y lugares. Estas cuestiones de semántica han sido ampliamente discutidas por el Dr. Hanson (1). El nombre de enfermedad de Still fue acuñado por el médico inglés George Federic Still en 1896 quien describió varias formas de artritis crónica en niños(2,3). En la actualidad este término se emplea para la artritis reumatoide juvenil (ARJ) de inicio sistémico.

La descripción de ARJ ha sido de gran aceptación por los reumatólogos pediatras de los Estados Unidos de Norteamérica, criticando el término de reumatoide por la analogía con la del adulto. La asignación de artritis crónica juvenil es utilizada fundamentalmente en los países europeos.

El nombre de artritis juvenil fue propuesto en 1979 en los reportes de la octava conferencia de investigación pediátrica efectuado en Columbus, Ohio para conciliar las denominaciones anteriores. Aquí nos referimos a la enfermedad como artritis reumatoide juvenil.

Los criterios propuestos para el diagnóstico de la ARJ, por la asociación americana de reumatología (4), exigen que la artritis persista en una o más articulaciones durante seis semanas cuando menos y que sean clasificados los subtipos de acuerdo a sus manifestaciones en los primeros seis meses de evolución, en sistémica, oligoarticular y poliarticular subdividiendo a la oligoarticular en tipo I y tipo II y a la poliarticular en seronegativa y seropositiva.

Los pacientes con temperatura mayor de 38.5 grados la cual persista por más de dos semanas y se acompañe de eritema se clasificarán como de inicio sistémico. Los pacientes sin estos datos se clasificarán de acuerdo con el número de articulaciones afectadas en: oligoarticular cuando se afecten menos de cuatro y poliarticular cuando sean más de cinco las articulaciones afectadas.

La prevalencia de la artritis reumatoide juvenil utilizando los criterios de la asociación americana del reumatismo para su diagnóstico es de 16 casos por 100,000 niños (5,6). Los estudios más recientes en los Estados Unidos calculan 30,000 a 60,000 niños afectados con ARJ(7). La edad de comienzo de la enfermedad marca un pico en todos los tipos de inicio entre 1 y 3 años y otro entre los 10 y los 15 años, en este último existe un número elevado de pacientes con la forma poliarticular seropositiva y en varones con la forma oligoarticular con HLA B-27 positivos.

Los estudios genéticos en esta enfermedad reportan un incremento de la incidencia de DR4 en los enfermos con la forma oligoarticular seropositivos (8), algunos otros autores han identificado un número mayor de los antígenos DR5 (9-11) y DR8 (10) en los niños de menor edad con la forma oligoarticular y uveítis.

Al igual que la artritis reumatoide del adulto, la ARA la divide en cuatro clases funcionales (Tabla 1).

Tabla 1

Clases	Actividad
I	Ejecuta todas las actividades
II	Ejecuta adecuadamente, con algunas limitaciones
III	Muy limitado y sólo cuida de su persona
IV	Postrado en silla de ruedas o en cama

La ARJ de inicio sistémico es la más severa y la que ha recibido mayor atención y difusión coincidiendo los autores en que es la menos frecuente de las formas de presentación, afectando aproximadamente del 10 al 20% de los pacientes con esta enfermedad. Esta es la variedad que recibió el nombre de enfermedad de Still. Los infantes afectados por este tipo son de corta edad y el cuadro clínico es de gravedad, mostrando por lo regular como manifestación principal fiebre en agujas intermitente, con varias elevaciones durante el mismo día, generalmente superiores a los 38.5 °C y llega en ocasiones hasta más de 40 °C. Cuando es de larga evolución y no se acompaña de otros síntomas el paciente recibe el diagnóstico de fiebre de origen oscuro hasta que se presenta la artritis. La afección articular suele comenzar en las primeras ocho semanas de haber iniciado la enfermedad.

Aproximadamente el 30% de estos pacientes presentan eritema macular rojizo localizado en las extremidades y en el tronco; este es evanescente, con centro pálido, no pruriginoso.

Con la misma frecuencia que el anterior se puede encontrar hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatías, pleuritis y, con menor frecuencia, pericarditis, aunque ésta se detecta más a menudo por ecocardiografía. Durante los picos de fiebre se presentan artralgiás, mialgiás e irritabilidad. La asociación de fiebre y exantema sugiere en gran medida el diagnóstico de ARJ de inicio sistémico. Cuando se presenta miocarditis, ésta puede ser mortal. Esta forma rara vez de acompaña de uveítis.

El retardo en el crecimiento es un dato notable en la enfermedad de inicio sistémico y algunos autores mencionan que esto sucede desde etapas iniciales de la enfermedad.

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos. Con frecuencia se encuentra anemia similar a la de una enfermedad crónica, leucocitosis que puede llegar a 50,000 células (con predominio de polimorfonucleares) y trombocitosis. La velocidad de eritrosedimentación está acelerada y hay incremento de las inmunoglobulinas. Los estudios inmunológicos para anticuerpos antinucleares y factor reumatoide por lo general son negativos. No existe, pues, un estudio específico de laboratorio para la detección de ARJ de inicio sistémico.

El curso de la enfermedad es variable. Una revisión reciente en Suecia de algunos pacientes vigilados durante años señala que hubo remisión después de diez años de la enfermedad en el 83%.

de los pacientes, pero en pacientes con actividad persistente hubo disminución importante de la capacidad funcional.

La mayoría de los autores señalan que del 25% al 40% de los pacientes vigilados a largo plazo se encuentran en las clases funcionales III y IV. Calabros y colaboradores notifican cifras más favorables (12).

En los pacientes con ARJ sistémica la muerte ocurre en el 1-2% según las estadísticas estadounidenses y del 4-7% en las europeas (13, 14). Esta diferencia probablemente se deba al incremento de amiloidosis secundaria en niños europeos (15).

La artritis reumatoide poliarticular se divide en dos subgrupos: seropositivos y seronegativos, dependiendo de la presencia o no del factor reumatoide de tipo IGM.

En promedio, el 30% de los pacientes con ARJ corresponden a la variedad seronegativa (16). El inicio puede ocurrir en cualquier etapa de la infancia y es más frecuente en niñas.

La afección articular es simétrica tanto en grandes como en pequeñas articulaciones, y son afectadas en orden de frecuencia las de las manos, los pies, las rodillas, los tobillos, los codos y las muñecas. En forma esporádica hay afección de temporomandibulares, esternoclaviculares e interfalángicas distales. La sinovitis simétrica de pequeñas articulaciones es importante en la clasificación de estos pacientes (8). Ocasionalmente encontramos manifestaciones sistémicas como fiebre, anemia, leucocitosis y hepatoesplenomegalia, pero éstas son de menor grado que en la variedad de inicio sistémico (8).

Estos pacientes no muestran factor reumatoide por técnicas de aglutinación. Sin embargo, algunos estudios recientes mediante el método de ELISA reportan una alta prevalencia de factor reumatoide tipo IgM en las fases activas de la enfermedad (16). Los anticuerpos antinucleares se encuentran positivos por línea celular HEp-2 hasta en el 52% de estos pacientes (17). Asimismo, la presencia de uveítis se reporta en el 25% de los mismos. El retardo en el crecimiento es frecuente, y la pericarditis, de poca gravedad. El pronóstico es favorable, aunque la actividad a veces persiste por varios años.

La artritis poliarticular seropositiva para factor reumatoide IgM es menor del 20% (18). Ocurre a títulos significativos, y por lo general en niños después de los doce años (17, 18). Esta se ha considerado similar a la artritis reumatoide del adulto. La afección articular también es simétrica, tanto de pequeñas como de grandes articulaciones. Los nódulos reumatoides se presentan en esta variedad y los estudios radiológicos muestran erosiones en el primer año de evolución.

El pronóstico es poco satisfactorio y cuando menos el 50% de los niños presentan artritis sin remisión. El proceso patológico no mejora con el uso de antiinflamatorios en comparación con la seronegativa, y es indispensable el uso de inductores de remisión.

La forma oligoarticular afecta cuatro o menos articulaciones en los primeros seis meses de inicio. Se subdivide en dos tipos: los pacientes cuyo comienzo ocurre a corta edad, por lo regular

incluye niños con uveítis, y los pacientes cuyo curso con frecuencia termina en una espondiloartropatía.

El primer tipo comprende el 33% de los niños diagnosticados con ARJ (19) y se observa en mujeres menores de cinco años de edad. La afección de grandes articulaciones, como rodillas, tobillos y codos, comúnmente es asimétrica. El aspecto clínico es satisfactorio, generalmente con dolor leve y poca limitación funcional. Ocasionalmente se afectan articulaciones pequeñas, y rara vez, las coxofemorales.

El buen estado del paciente se relaciona con la normalidad de los hallazgos de laboratorio y con factor reumatoide negativo. Como dato importante encontramos en el 50% de estos pacientes anticuerpos antinucleares positivos, lo que se ha relacionado con iridociclitis crónica (20); como sucede en la afección articular, hay pocos hallazgos clínicos, por lo que estos niños deben someterse a examen oftalmológico cada tres meses, incluso cuando la artritis está en remisión.

El pronóstico es bueno y se encuentra en forma muy esporádica ARJ oligoarticular deformante. Al igual que en los otros tipos, existe retardo en el crecimiento.

La artritis reumatoide oligoarticular tipo II se presenta en niños mayores de nueve años, afecta más al sexo masculino, y el dato característico de esta variedad es la presencia de HLA-B27 positivo en aproximadamente 15% de los pacientes. Sin embargo, los síntomas iniciales son asimétricos, con afección de coxofemorales, rodillas, tobillos y metatarsofalángicas; sólo

en pocos casos se presenta afección de la columna al inicio de la enfermedad. Se ha encontrado que en las familias de estos niños se encuentran otros miembros portadores de espondiloartropatías.

Ocasionalmente encontramos síntomas similares a los de la ARJ de inicio sistémico, como fiebre, pérdida de peso, malestar general y debilidad generalizada.

Algunos autores mencionan que en esta forma, en especial, es común encontrar un color violeta sobre las articulaciones afectadas (21). Es común que los niños presenten inflamación aguda en las inserciones de tendones y ligamentos, por lo que el dolor en el tendón de Aquiles y en la aponeurosis plantar son los primeros síntomas (entesitis).

Los niños con ARJ oligoarticular tipo II presentan iridociclitis o uveítis en el 10%, que rara vez es grave.

Los factores reumatoides se definen como anticuerpos específicos para determinantes antigénicos de fragmentos Fc de inmunoglobulinas G humanas o animales.

Waller, en 1940, describió un factor en el suero de humano que aglutinaba los eritrocitos de carnero cubiertos de anticuerpo de conejo contra los eritrocitos y encontró que el 35% de los enfermos reumatológicos lo tenían presente.

Posteriormente, en 1948, Ross, Ragan, Pearce y Liman investigan las posibilidades diagnósticas de esta prueba. Esto constituyó el inicio de las interpretaciones inmunológicas en las enfermedades sistémicas del tejido conjuntivo. Se encontró

que el factor del suero responsable de la reacción Waller-Ross tenía las propiedades de una globulina gamma de alto peso molecular, actualmente denominada IgM, y se desarrollaron varias modificaciones a la prueba basadas en la aglutinación de eritrocitos recubiertos de otras partículas para mejorar su sensibilidad.

Los resultados con la prueba de aglutinación de partículas de látex de Singer y Plotz (1967), y la prueba de FII de Jacobson (1956), demostraron que sea o no un anticuerpo, la característica esencial del reactante que recubre a las partículas o a los eritrocitos utilizados en dichas pruebas es una gammaglobulina. Asimismo, demostraron que esta globulina no necesariamente debía pertenecer a otra especie, sino que podía ser de origen humano.

En 1969, Franchimont y colaboradores (22), y Gripenberg (23), con el desarrollo del radioinmunoensayo y la inmunoabsorción ligada a enzimas encontraron métodos más fáciles y precisos para cuantificar los factores reumatoides tanto de la clase IgM como de la IgA y de la IgG.

La ARQ puede cursar con o sin factor reumatoide, tanto de la clase IgG como de la clase IgM, este último detectable mediante técnicas de aglutinación como Waller-Ross, látex y nefelometría. Esto se debe a la capacidad que tiene la IgM para reconocer regiones antigénicas en la porción Fc de las inmunoglobulinas autólogas y heterólogas. Por otro lado, se ha detectado factor reumatoide oculto, designado así por no

detectarse por técnicas habituales, y cuya identificación es importante según algunos autores. Moore y colaboradores (18, 24) identificaron factor reumatoide IgM de 19 S en pacientes con ARJ mediante el uso de ensayo hemolítico dependiente del complemento después de filtrar el suero en gel ácido. Juegen y colaboradores, mediante cromatografía y ELISA, encontraron niveles altos de factor reumatoide IgM en pacientes con ARJ seronegativos en el 50% de los casos.

En México, al estudiar la ARJ como grupo total, se ha encontrado que el factor reumatoide es positivo en el 20% de todos los casos cuando se utilizan técnicas habituales (26). Sin embargo, según publicaciones recientes, se ha encontrado una frecuencia del 50% al 70% de la clase IgM con técnicas más sensibles en los pacientes seronegativos (26).

Otros informes han tenido resultados contradictorios en lo que respecta a la presencia de este factor reumatoide (28). Haynes y colaboradores, mediante ELISA de fase sólida, encontraron titulaciones bajas de factor reumatoide IgM en el 35% de los pacientes (8).

Bianco y colaboradores reportan haber encontrado factor reumatoide IgG por ELISA en el 88% y a niveles más altos que los detectados por látex (29). Wernch y colaboradores también han descrito una alta frecuencia de factor reumatoide IgG, aunque a titulaciones bajas (28). Ocasionalmente se ha detectado la presencia de factor reumatoide IgA (30, 31).

MATERIAL Y METODO

Población de pacientes: Se obtuvo el suero de 19 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide juvenil que cumplían los criterios de la American Rheumatism Association, valorados en la consulta externa de reumatología del Centro Médico "20 de Noviembre".

Dependiendo del modo de inicio en los primeros seis meses de evolución fueron clasificados en poliarticular, oligoarticular y sistémica.

Se incluyó un grupo control de 15 niños sanos y seis pacientes con otras enfermedades, de los cuales dos padecían crisis convulsivas (uno postraumáticas y otro idiopática), un paciente tenía diagnóstico de púrpura de Henoch-Schönlein, otro con pericarditis y uno con síndrome nefrótico posestreptocócico. Los sueros fueron tomados cuando el paciente acudía a consulta o cuando se encontraba hospitalizado.

El estudio se realizó de abril de 1990 a abril de 1991. A todas las muestras se les efectuó determinación de factor reumatoide por técnicas de aglutinación (Waller-Ross, látex y nefelometría), y en un segundo paso se efectuó prueba de ELISA. Para determinar el factor reumatoide por Waller-Ross se siguieron los siguiente pasos:

1. Preparación de diez tubos con 0.2 mL de solución salina, excepto en el número uno.
2. Dilución de la muestra problema 1:20 con solución salina.

3. Al tubo número uno se le agregó 0.2 mL de la dilución anterior, y al tubo número dos se le agregó 0.2 mL de la misma dilución, agitando, y se transfirió 0.2 mL al tubo tres, repitiendo la operación hasta el tubo número 10.

4. Agregamos 0.2 mL de eritrocitos de carnero sensibilizados a cada tubo y se incubó 30 minutos a 37 °C agitando cada diez minutos.

5. Se dejó sedimentar dos horas a temperatura ambiente.

6. Centrifugamos y leímos la aglutinación.

7. Se tomó como titulación máxima hasta el último tubo donde hubo aglutinación.

Para determinar el factor reumatoide por método de aglutinación en látex se utilizó una suspensión estabilizada de partículas de látex sensibilizadas con inmunoglobulina G humana. La prueba es positiva cuando se observa aglutinación al mezcla el suero problema con la partícula de látex.

La prueba de nefelometría se realizó utilizando un nefelómetro de tipo Beechman, siguiendo las instrucciones del fabricante.

Para determinar el factor reumatoide por ELISA se sensibilizaron placas de poliestireno de 96 pozos (Nunc, Danemark) con inmunoglobulina G humana a una concentración de 60 microgramos por mililitro en una solución de carbonatos con pH de 8.6. Posteriormente se lavaron con solución salina amortiguada que contenía Tween-20 al 0.5% y se bloqueó la placa con albúmina bovina fracción V al 1% (Sigma, Co.). Se incubaron los sueros a diluciones crecientes, partiendo de 1 a 20, se

lavaron nuevamente y se incubó la placa con anticuerpos anti-IgM marcados con peroxidasa (Sigma, Co.). El revelado se realizó con ortofenilendiamina y su lectura se realizó en 490 nanómetros en lector de ELISA.

RESULTADOS

Los 19 niños con ARJ incluidos en el estudio cumplieron con los criterios propuestos para su diagnóstico (4). La distribución de acuerdo a la edad y sexo se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Distribución por edad y sexo.

Inicio	Sexo: F/M	Edad de inicio	Evolución
Poliarticular	4/3	11.4 (9-14 años)	4.6 (0.8-9 años)
Oligoarticular	4/4	9.3 (3-14 años)	4.8 (0.2-12 años)
Sistémica	2/2	8.5 (5-12 años)	4.7 (0.1-10 años)

De este grupo de pacientes, diez fueron del sexo femenino (55%), y nueve del masculino (45%), con una relación femenino/masculino de 1/9. Todos eran mestizos mexicanos y en el momento del estudio el promedio de edad de los pacientes fue de 14.6 años (extremos de 9-21).

La Figura 1 muestra que el factor reumatoide se encontró en cuatro pacientes de la variedad sistémica, siete de la

poliarticular y ocho de la forma oligoarticular; esto fue determinado por la prueba de ELISA.

Por lo métodos de aglutinación encontramos la presencia de factor reumatoide sólo en dos pacientes (en uno por Waller-Ross a títulos de 1:20, y en el otro por látex a concentraciones de 1:40).

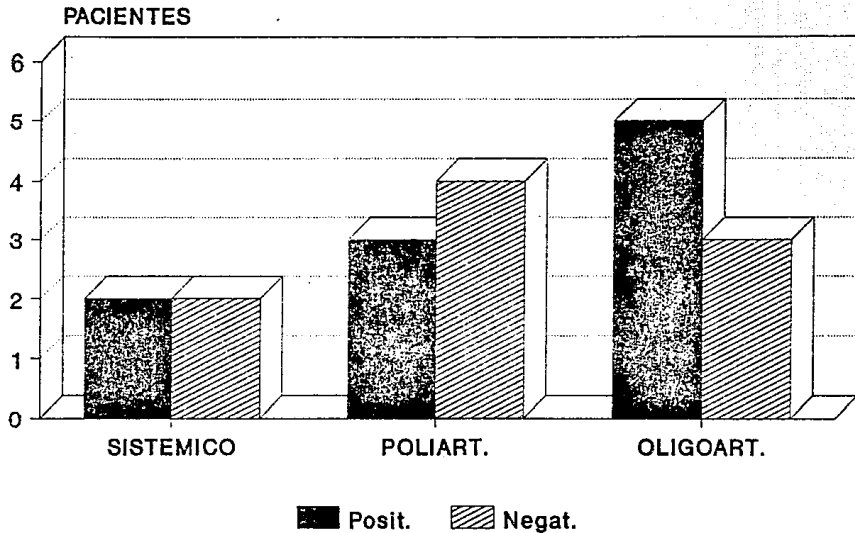
De los pacientes con inicio sistémico, dos de cuatro fueron positivos para factor reumatoide oculto IgM y presentaron titulaciones de 1:24 a 1:320. El comportamiento clínico de la enfermedad en este grupo de pacientes en términos generales ha sido malo, ya que en el momento del estudio se encontraban en clase funcional IV (Tabla 3).

En el grupo de pacientes de inicio poliarticular, encontramos tres de siete positivos con titulaciones hasta de 1:1,640 en dos casos, y de 1:40 en el otro paciente. Estos se encontraban en clase funcional III.

De los ocho pacientes con ARI oligoarticular, cinco presentaron factor reumatoide IgM oculto, con cifras de 1:40 a 1:640. La evolución de estos cinco pacientes seropositivos a factor reumatoide oculto IgM no ha sido tan severa como en los grupos anteriores, ya que cuatro de ellos se encuentran en clase funcional II y otro en clase funcional III.

De los pacientes incluidos en el estudio con otras enfermedades conocidas, encontramos factor reumatoide IgM por aglutinación a titulaciones bajas de 1:20 (Waller-Ross) tanto en el paciente con púrpura de Henoch-Schönlein como en paciente con síndrome

FIGURA 1



Prevalencia de FR IgM oculto en los tres tipos de inicio de ARJ.

nefrótico. El paciente con pericarditis fue seronegativo para estas técnicas.

En este mismo grupo de pacientes, mediante la técnica de ELISA, las titulaciones de factor reumatoide fueron superiores; en el paciente con síndrome nefrótico fue de 1:640, en el paciente con pericarditis fue de 1:160, y en el enfermo con púrpura de 1:80 (Tabla 4).

La concentración del factor reumatoide por prueba de ELISA se encuentra detallada en la Tabla 5, donde podemos observar que es considerablemente elevada.

Tabla 3. Factor reumatoide oculto en ARJ

Variedad	Concentración de FR IgM	Clase funcional
Poliarticular	1:640	III
Sistémica	1:160	III/IV
Oligoarticular	1:360	II/III

Tabla 4. Factor reumatoide oculto en otras enfermedades

Enfermedad	Waller-Ross	Factor reumatoide	ELISA
Púrpura de H-S	1:20	---	1:80
Síndrome nefrótico	1:20	---	1:640

Pericarditis	--	---	1:160
Convulsiones	--	---	---

DISCUSION

La ARJ es un padecimiento con una gran variedad de manifestaciones y formas de evolución diferentes (32-34), lo que puede obedecer a distintas razones, como las asociaciones con algunos antígenos de histocompatibilidad (35-38), la presencia de anticuerpos antinucleares (26, 39, 40) y factor reumatoide (41-44), elementos que de alguna forma favorecen la expresión clínica de las diferentes facetas de esta enfermedad. Desde que Waller y Ross describieron el factor reumatoide en 1940 mediante técnicas de aglutinación, su presencia ha sido estudiada y se le ha relacionado con la agresividad del padecimiento.

El factor reumatoide oculto ha sido definido como aquél que da resultado negativo por las pruebas tradicionales, pero que resulta positivo por medio de otras técnicas como radioinmunoensayo, ELISA y cromatografía.

El factor reumatoide clásico IgM-19 S según diversos autores se detecta por Waller-Ross y aglutinación de látex en forma poco frecuente en los niños con artritis reumatoide juvenil (menos del 10%). Esta prueba se presenta a títulos significativos (1:260) en pacientes con inicio tardío de la enfermedad

Tabla 5. Recíproca de la dilución.

		20	40	80	160	320	640
		-D.O. (490 nm)-					
F	Sist.	.255	.19	.12	.05	.015	.00
	n=2	.44	.30	.27	.185	.18	.008
S	Poli.	.60	.355	.235	.155	.09	.65
	n=3	.44	.40	.325	.255	.145	.085
I		.16	.12	.07	.01	.00	.00
V	Olig.	.31	.28	.21	.135	.075	.02
	n=4	.44	.36	.29	.25	.15	.15
S		.28	.18	.03	.07	.07	.04
		.24	.15	.08	.03	.01	.00
			.13	.24	.175	.095	.05
N	Sist.	.165	.09	.03	.00	.00	.00
	n=2	.12	.06	.02	.00	.00	.00
E							
G	Poli.	.16	.10	.06	.02	.00	.00
	n=4	.045	.025	.00	.00	.00	.00
A		.13	.08	.03	.00	.00	.00
		.12	.06	.02	.00	.00	.00
I							
V	Olig.	.10	.04	.00	.00	.00	.00
	n=3	.09	.01	.06	.05	.06	.03
S		.04	.09	.03	.00	.00	.00

poliarticular, por lo que se ha comparado con la artritis reumatoide del adulto.

La observación general sobre el factor reumatoide IgM hasta el momento es que su presencia es particularmente alta en niños mayores de 10 años y tiene un significado clínico importante porque predice la severidad y la presencia de erosiones.

En contraste, el factor reumatoide oculto se ha detectado en un número mayor de niños con ARJ en sus diferentes variedades de inicio, correlacionando la presencia de éste principalmente con el grado de actividad de la enfermedad (43).

La función fisiopatológica del factor reumatoide IgM en la ARJ es incierta. Sin embargo, su presencia ha mostrado una correlación directa con la presencia de complejos inmunes (17). En este trabajo se encontró que el factor reumatoide oculto parece definir algunas características entre los tres tipos de inicio de la enfermedad, así como la evolución y el estado actual de enfermedad de la ARJ. La artritis reumatoide juvenil sistémica no tiene predilección por edad y sexo (22), lo que corroboramos en este estudio.

En nuestros pacientes encontramos factor reumatoide IgM por ELISA en dos cuartas partes de los pacientes con inicio sistémico. En forma interesante, estos pacientes tienen titulaciones más bajas que los de la forma oligoarticular y poliarticular, pero su comportamiento clínico ha sido más severo, ya que se encuentran entre las clases funcionales III y IV.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

19

En los pacientes con ARJ poliarticular se detectó factor reumatoide oculto en tres séptimos de los casos y, tal como se describe en la literatura, las titulaciones fueron mayores que las encontradas en otras variedades. Además, la clase funcional de estos pacientes se encuentra en estadio III.

En la ARJ oligoarticular encontramos el factor reumatoide oculto en cinco octavos de los enfermos, y aunque las titulaciones eran más elevadas que en la variedad sistémica, la evolución --en términos generales-- de los pacientes fue buena, ya que se encontraban en clase funcional II.

La frecuencia global del factor reumatoide oculto en nuestra población de pacientes fue del 55%, cifra menor que la notificada en la literatura. Esta menor incidencia se explica en parte por la muestra pequeña de pacientes estudiados, así como la diversidad de la población en relación con estudios realizados en otros países, considerando que la susceptibilidad descrita para el antígeno HLA es distinta en los mestizos mexicanos (35-38).

Estudios subsecuentes, en los que se determinen antígenos de histocompatibilidad clase I y II en una muestra significativa de pacientes mexicanos con ARJ, podrán aclarar esta duda.

La actividad de la ARJ puede observarse clínicamente ante la presencia de inflamación articular, limitación del movimiento, aumento en la temperatura, dolor o hipersensibilidad de una o más articulaciones. Esto se expresa en el laboratorio con un incremento en la velocidad de eritrosedimentación, aumento de

las fracciones del complemento y presencia de factor reumatoide oculto.

En nuestro estudio, los pacientes con actividad clínica tuvieron los parámetros antes mencionados.

Asimismo incluimos otros padecimientos en los que se encontró factor reumatoide oculto a titulaciones muy bajas por técnicas habituales. Sin embargo, mediante ELISA las titulaciones fueron más elevadas que en los niños con ARJ. Esto sugiere que el factor reumatoide oculto actúa como inmunocomplejo relacionado con actividad o enfermedad aguda no sólo en la ARJ sino en procesos infecciosos y autoinmunes en donde los complejos inmunes desempeñan una función importante en la fisiopatología. Es difícil determinar el mecanismo fisiopatológico exacto por el cual el factor reumatoide oculto ocasiona daño articular. No obstante, la presencia de complejos inmunes circulantes y en el líquido sinovial de algunos pacientes puede participar de alguna manera en la afección articular.

CONCLUSIONES

1. La frecuencia de factor reumatoide IgM oculto en esta población fue de 52.6 %.
2. El factor reumatoide IgM oculto predominó en la forma oligoarticular, donde sus titulaciones son menores que en las otras variedades.
3. La evolución del grupo de pacientes estudiados fue desfavorable en el 80% de los seropositivos.

4. El factor reumatoide IgM oculto se encontró en otras enfermedades que poseen mecanismos fisiopatológicos similares a los de la ARJ, como la presencia de complejos inmunes circulantes, o mecanismos desencadenados por procesos infecciosos.

5. Los datos anteriores sugieren que el factor reumatoide puede actuar como inmunocomplejo y favorecer los mecanismos de daño articular en la ARJ.

6. La determinación del factor reumatoide IgM por método de ELISA es útil en el estudio inicial y en el seguimiento de los pacientes con ARJ.

REFERENCIAS

1. Hanson V: From Still disease and JRA to JCFA, JCA and JA. Medical Progress or biased ascertainment? (editorial). J Rheumatol 1982;9:819-20.
2. Still GF. A form of chronic disease in children/Br Med J: 1896;2:1446.
3. Still G.F. On a form of join disease in children. Med Chir' Trans: 1897;8:47.
4. Cassidy JT, Levinson JE Jr, y col. A study of classification criteria for a diagnosis of juvenil rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1986;29:274-281.
5. Dr. Harry LG. The frequency of juvenile arthritis. J Rheumatol: 1989;16:4.

6. Andersson GB, Fasth A, Anderson J, y col. Incidence and prevalence of juvenil chronic arthritis. A population survey Ann Rheum Dis: 1987;46:277-81.
7. Brewer EJ, Bass J, Baum J, y col. Current proposed revision of JRA criteria. Arthritis Rheum: 1977;20:195.
8. Forre O, Dobloug JH, Hoyerall HM. HLA antigens in JRA. Arthritis Rheum: 1983;26:35.
9. Glass D, Litvin K, Wallace K. Early onset pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis associated whit human leucocyte antigen DRW5, arthritis, and antinuclear antibody. J Clin Invest: 1980;66:426.
10. Schaller JG and Hansons V. Early childhood pauciarticular juvenil rheumatoid arthritis. Clinical and immunology studies. Arthritis Rheum: 1982;25(sup):S63.
11. Stastny P, and Fink CW: Diferent HLA associations in a adult an juvenile rheumatoid arthritis. J Clin Invest: 1976;63:124.
- 12 Calabro JJ, Marchesano JM and Parrino GR: Prognosis in juvenile rheumatoid arthritis. 48ht Anual Meetin of American Rheumatism association, Minneapolis Minnessota. Junio 1984.
13. Baum J and Gurowska G: Death in juvenil rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum: 1977;20:253.
14. Bywaters E. Deaths in juvenile chronic polyarthritis. Arthritis Rheum: 1977;20:256.
15. Schnitzer TJ and Ansell BM. Amiloidosis in juvenile chronic polyarthritis. Arthritis Rheum: 1977;20:245.

16. Gewanter HL, Rhyhann KJ and Baum J. The prevalence of juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*: 1983;22:599.
17. Blanca AL and Abraham S. A review of current concepts on the pathogenesis of JRA. *J Rheum*: 1990;(sup)21:17.
18. Terry LM, Jack Z, Andrew R and Robert W. Complement-Fixing hidden rheumatoid factor in JRA: *Arthritis Rheum*: 1987;21:8.
19. Schaller JG: Pauciarticular arthritis of childhood. *Ann Pediatr*: 1983;30:557.
20. Schaller JG and Wedgewood RJ. Iridocyclitis in JRA. *Arthritis Rheum*: 1968;11:116.
21. Schaller JG and Wedgewood RJ. Juvenile rheumatoid arthritis. A review, *Pediatrics*: 1972;50:940.
22. Franchimont P and Suteneau S. radioimmunoassay of rheumatoid factor. *Arthritis Rheum*: 1969;12:483.
23. Gripenger MF, Isomaki, H and Lindes E. A simple enzyme immunoassay for the demonstration of rheumatoid factor. *J Immun*: 1979;31:109.
18. Moore TC, Zuckner J, Baldassare AR y col. Complement fixing hidden rheumatoid factor in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*: 1978;21:931.
24. Moore TL, Dorner WR, Weiss TD, y col. Hidding 19S IgM rheumatoid factor in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics Res*: 1980;14:1135.
25. Juergen M, Peter F, Arja T y Juergen D. A new method the detection of hidden IgM. Rheumatoid factor in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1987;14:964.

26. Erasmo M-C. Autoantibodies in children with connective tissue disease. *Pol Med Hosp Infant Mex*: 1991;1:48.
27. Habsib V, Dresler E, Kornreich H. The relationship of rheumatoid factor to age of onset of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*: 1969;12:82-6.
28. Wernick R, Lo Spalluto JJ, Fink CW, Ziff M. Serum IgG and IgM rheumatoid factor by solid phase radioimmunoassay. *Arthritis Rheum*: 1981;24:1501.
29. Bianco Ne, Panush RS, Stillman JS, Schur PH. Immunologic studies of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*: 1971;14:658.
30. Sharyn MW, Deborah KMcC, Shaham, y Bram BH. Prevalence of IgA rheumatoid factor in severe polyarticular-onset JRA, but no in systemic-onset or pauciarticular-onset disease. *Arth Rheum*: 1990;33:199.
31. M. Bioud-Paquet, M Auvonet, T Raffin, F girard y JC monier. IgM rheumatoid factor, IgA RF, IgE RF and IgG detected by ELISA in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Disease*: 1987;46:65.
32. Kelley H, Ruddy S. *Textbook of Rheumatology*. third Edition: 674-677.
33. JT Cassidy, JE Levinson, JC Bass, EC Baum, EJ Brewer, JC Jacobson and D Young. A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Arth Rheum*: 1986;No. 2:29.
34. J. Roger Hollister. *Rheumatic Disease in Childhood*. *Pediatrician*: 1988;15:65-72.

35. Gystein F, Jan H, Doloug, Hans MH y Erik T. HLA antigens in juvenil arthritis. Arth Rheum: 1983;26:1.
36. Marcelo A F-V, Hestr WF y Peter S. HLA antigens in juvenile arthritis. Arth Rheum: 1990;33(12).
37. L. Trudsson, R Grubb and H Svantesson. Distribution of GM allotypes in juvenile chronic arthritis. Scand J Rheumatology: 1990;19:326.
38. Catherine van Kerckhove, Lorie L, Jannele T and David N. Glass. HLA-DQA1'OLOL Haplotypes and disease autocomo in early onser Pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatology: 1991;18:6.
39. Lynne CO and John JM: C3 activation products correlate whit antibodies to lipid a in pauciarticular juvenile arthritis. Arth Rheum: 1990;33(4).
40. Marc, Monestier, Julie AL and Alberto M. Antihistone antibodies in antinuclear antibody-positive juvenile a arthritis. Arth Rheum: 1990;33(12):1836.
41. Norman TI, Josiah FW y Vincent RB. Expression of the major rheumatoid factor cross-reactive idiotype in juvenile rheumatoid arthritis. Arth Rheumatism: 1989;32:2.
42. Dr. Alfonse TM. Rheumatoid factor negative (seronegative) rheumatoid arthritis. Evolving clinical classification and immunogenetic associations. J Rheum: 1988;15:1.
43. Sharyn MW, Bracha S, Deborah KMcC y Bram B. Prevalence and concentration of IgM rheumatoid factor in polyarticular onser disease as compared to systemic or pauciarticular onset disease

in active juvenile rheumatoid arthritis as measured by ELISA. J Rheum: 1990;17:1.

44. Terry LM, Robert WD, Roy LA and Thomas GO. Enzyme linked (ELISA) immunoabsorbent assay for the detection of hidden 19S IgM rheumatoid factors in juvenile rheumatoid arthritis. J Rheum: 1988;15:1.