



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**ASOCIACIÓN DE AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SU EXPRESIÓN CLÍNICA**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO D

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

CASTANEDA USCANGA, CLAUDIA EUGENIA

ASESOR: REYES SALINAS, ALFREDO A.

1994



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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

11227

DR. OSCAR SAITA CAMINO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE MEDICINA INTERNA

FACULTAD DE MEDICINA
1 ABR. 2 1994
SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO
MDMM

DR. ALFREDO REYES SALINAS
ASESOR DE TESIS

DR. MARIO RIOS CHIQUETE
COORDINADOR DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

I. S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION MEDICA
NOV. 30 1993
HOSF. G. 1o. DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1994

Con profundo agradecimiento
para mi amiga Lidia y su familia,
quiénes han sido portadores
de múltiples bendiciones en mi vida.

A MI MADRE:

En las aulas,
y en la vida diaria,
no ha habido
mejor maestra que ella.

Con agradecimiento especial
por el apoyo y orientación brindados
por la Mat. Rosa María Martínez Armenta
para la realización del trabajo estadístico.

"¿Qué gana el que trabaja con fatiga?

He considerado la tarea que Dios ha puesto a los humanos para que en ella se ocupen.

El ha hecho todas las cosas apropiadas a su tiempo; también ha puesto el mundo en sus corazones, sin que el hombre llegue a -- descubrir la obra que Dios ha hecho de principio a fin.

Comprendo que no hay para el hombre más felicidad que alegrarse y buscar el bienestar en su vida.

Y que todo hombre coma y beba y disfrute bien en medio de sus - fatigas, eso es don de Dios. "

Eclesiastés 3:9-13

INDICE:

RESUMEN	1
SUMMARY	3
INTRODUCCION	5
MATERIAL Y METODOS	9
RESULTADOS	12
DISCUSION	19
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFIA	23

RESUMEN :

El Lupus Eritematoso Sistémico(LES),es un padecimiento muy heterogéneo;reviste un curso clínico severo por su carácter multisistémico y se caracteriza por la producción de -- múltiples autoanticuerpos;los cuáles han sido estudiados am--- pliamente en forma individual en cuanto a su asociación con manifestaciones clínicas específicas y actividad del padecimiento sin embargo,la traducción clínica de la asociación de anticuerpos ha sido poco estudiada,por lo que resulta importante determinar las implicaciones de los marcadores serológicos en el --- curso clínico del padecimiento.

Se realizó un estudio retrospectivo de 30 pacientes - con diagnóstico de LES,vistos en la consulta de Reumatología del Hospital Regional 1° de octubre ISSSTE,revisando los expedientes clínicos correspondientes,y haciendo un registro de las manifestaciones clínicas,exámenes de laboratorio(biometría hemática completa,creatinina sérica,examen general de orina,deposición de creatinina y albuminuria en orina de 24 hs,factor --- reumatoide,c3,c4)y determinación de anticuerpos(anti-dsDNA,anti Sm,anti-RNP,anti-Ro/SSA,anti-La/SSB)al momento del diagnóstico. La información se analizó mediante regresión logística para las manifestaciones clínicas,regresión simple para c3 y c4; y chi - cuadrada para el número de recaídas.

Encontramos que,dada la presencia de dos o mas auto-- anticuerpos,son altamente probables de expresarse:linfopenia, - artritis y leucopenia.En cambio,tienen bajas probabilidades de ser expresadas:nefropatía,manifestaciones neurológicas,serositis,anemia hemolítica,trombocitopenia,eritema malar,fotosensibilidad.La probabilidad mas baja correspondió a psicosis.Es baja también la probabilidad de que se presente factor reumatoide.El número de recaídas no se relaciona con la presencia de -- dos o mas anticuerpos.Los niveles de c3 y c4 no expresaron dependencia con la presencia de dos o más anticuerpos.

Concluimos,que dados dos o más anticuerpos,existe una probabilidad elevada de que se presenten manifestaciones arti--

culares y hematológicas(linfopenia y leucopenia);y que,las probabilidades de que se presenten manifestaciones clínicas que -- suelen revestir un comportamiento más severo del padecimiento, -- son bajas,incluyendo:nefropatía,serositis,anemia hemolítica, -- trombocitopenia y manifestaciones neurológicas;lo cuál tiene -- implicaciones pronósticas y terapéuticas,y revela la importan-- cia de una agrupación no sólo clínica,sino también serológica -- de pacientes con LES.

SUMMARY :

Systemic lupus erythematosus(SLE),is a heterogeneity disease,and has a severe clinic way of its multisystemic character;it causes a production of differents autoantibodies, --- which has been studied extently in particular manner about its association with specific clinic manifestations and disease activity;however,antibody association of clinic translation,has - been reported in alone form.It is very important to determinate forecast and therapeutics implications enclosing serologic markers at clinic war of disease.

We realized a retrospective study of 30 patients with SLE diagnostic;they were extern patients in "1º octubre ISSSTE" Hospital.Clinical records were checked getting a booking of --- clinical manifestations in the right diagnostic,laboratory ---- exams(complete hematic biometria,urine general exam,seric creatinin ,creatinin depuration and albuminury in urine of 24 --- hours,rheumatoid factor,complement c4 and c4 fractions)and antibodies determination(anti-dsDNA,anti-Sm,anti-RNP,anti-Ro(SS - A),anti-La/SSB).Information was analyzed through logistic regression for clinic manifestation,simple regression for c3 and c4,and square-chi for relapses number.

We found due to presence of two or more autoantibo--- dies,there are manifestations highly expressed,which are: lym-- phopenia,arthritis and leucopenia.In the other hand,there is a minimum probability that exists:nephropaty,neurologic disorder, serositis,hemolitic anemia,trombocitopeny,photosensitive skin rash and malar eritema.Even more,the lowest probability corresponded to psicosis.It is a minimum probability too,that exist - rheumatoid factor.Relapses number was not correlated with -- the presence of two or more antibodies.Levels c3 and c4 have -- not dependence with the presence of two or more antibodies.

We concluded,due to presence of two or more autoanti- bodies,the clinic way of disease,will have a predominance mani- festations articulares and hematologics,specificly lymphopenia and leucopenia; and probabilities of manifestations with a --

worse forecast, are low, including: nephropaty, serositis, hemolytic anemia, trombocitopeny and neurology manifestations, which has -- effectively implications in function of prognostic and trétment, and show the relevance, none but of a clinical group, but too serologic group in patients with SLE.

INTRODUCCION:

El Lupus Eritematoso Sistémico(LES), es una enfermedad de causa desconocida, considerada como prototipo de las enfermedades autoinmunes; cursa con afectación multisistémica y se caracteriza por la producción de diversos autoanticuerpos(1,2).

Los autoanticuerpos de mayor significancia clínica -- son aquéllos dirigidos contra antígenos nucleares y citoplásmicos, los cuáles, pueden ser divididos de la siguiente manera: los dirigidos directamente contra el DNA; los dirigidos contra histonas; y los anticuerpos contra proteínas no histonas(NHP) y complejos NHP-ribonucleoproteínas.

Los anticuerpos anti DNA, comprenden aquéllos dirigidos contra el DNA de doble cadena(dsDNA) y contra el DNA de cadena simple(ssDNA). Los primeros se encuentran en un 50-75% de pacientes con LES; son los anticuerpos más característicos del padecimiento, considerados como marcadores de significancia --- diagnóstica y pronóstica, y como mediadores del daño inmunopatológico; han sido asociados con nefropatía(3,4,5), existiendo una estrecha relación entre la magnitud de la respuesta de anti-dsDNA y la intensidad de glomerulonefritis; encontrándose que --- existe depósito de complejos inmunes a nivel renal, formación in situ por reactividad cruzada con constituyentes macromoleculares del riñón, y por interacción directa contra antígenos in--- trínsecos renales(6,7,8). Los anticuerpos anti-ssDNA, se han básicamente asociado con linfopenia(5).

Los anticuerpos contra histonas comprenden: aquéllos -- contra histonas individuales(H1, H2, H3, H4), presentes en un 70% -- de pacientes con LES; y los dirigidos contra complejos de histonas(H2A-H2B y H3-H4), encontrados principalmente en LES inducido por drogas(9).

El tercer grupo comprende varios anticuerpos. De éstos

los anticuerpos anti-Sm, han sido encontrados en el 25% de pacientes con LES(10); son altamente específicos del padecimiento, formando parte, junto con los anti-dsDNA, de los criterios propuestos por la ARA (actualmente Colegio Americano de Reumatología) en 1982 para la clasificación de LES(11). Fueron los primeros anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo (ENA) reportados(12), asociados con una partícula constituida por el antígeno nuclear pequeño ribonucleoproteico y polipéptidos (snRNP) siendo sus principales determinantes antigénicos las proteínas: B'/B, N, D, y E; y asociándose a snRNAs: U1, U2, U4, U5 y U6. Son considerados como un factor predictivo de recaídas, encontrándose títulos altos durante los periodos de exacerbación y mayor actividad del padecimiento(13,14). Han sido asociados con manifestaciones neurológicas(15), nefropatía(16), encontrándose una alta prevalencia de proteinuria, sin progresión a daño renal terminal pero con un pronóstico más pobre que quienes no tienen anti-Sm(17), se ha asociado también con fibrosis pulmonar y pericarditis(18).

Los anticuerpos anti-RNP, se encuentran en un 25-30% de pacientes con LES(19), típicamente en conjunción con anti-Sm, se relacionan con los complejos U RNA, 1 y 2 principalmente, y sus principales determinantes antigénicos son las proteínas: 70K A, C, A', y B''. Han sido asociados en pacientes con LES con la presencia de fenómeno de Raynaud y ausencia de nefropatía, específicamente determinado por el antígeno 70K(21). En cuanto a los U2 snRNA, se han encontrado en un 15% de pacientes con síndrome de sobreposición: LES y esclerodermia, y LES y miositis(22).

Los anticuerpos anti-Ro(SS-A) y anti-La(SS-B), se caracterizaron como precipitinas de suero de pacientes con síndrome de sobreposición (LES y síndrome de Sjögren) a partir de un antígeno soluble nuclear (Ha) y antígenos extraídos de células Wil2(23). Ambos han sido implicados en el síndrome de lupus neonatal(25,26) y bloqueo cardíaco congénito(27); así como fotosen-

sibilidad(28),y lupus cutáneo subagudo(29).El anti-Ro(SS-A), ha sido asociado también con linfopenia(5,30),miocarditis(31),neumonitis(32),lupus del anciano,nefropatía;y con anomalías de la conducción cardíaca en adultos con LES(31);también se ha encontrado frecuentemente en pacientes con deficiencias de los factores del complemento:c1q,c2 y c4(33).Se han correlacionado ambos autoanticuerpos con varios genes de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.Particularmente,se ha relacionado el anti-La(SS-B),con HLA DR3 y HLA DQ1-DQ2 heterocigoto y se le ha asociado con ausencia de nefropatía(5).

Otros anticuerpos que se han caracterizado recientemente,comprenden:anti-Ku(Ki)dirigido contra un antígeno nuclear heterodímero(p70/80)identificado en pacientes con artritis,pericarditis e hipertensión pulmonar;y en el 10% de los pacientes con LES.Los anticuerpos anti-ribosomales,son dirigidos contra fosfo proteínas(P0,P1,P2)y se han detectado en un 10-20% de pacientes con LES(35),siendo también altamente específicos para el padecimiento(36,37),particularmente en pacientes en quienes no se detectan anticuerpos anti-dsDNA(36),fungiendo como adecuados marcadores diagnósticos(36);asociándose con manifestaciones neurológicas(37,38),nefropatía,serositis,trombocitopenia y neumonitis(37).También son encontrados con alta frecuencia en pacientes con LES,anticuerpos anti-linfocito,anti-eritrocito, anti-plaquetas y anti-neuronales;y más raramente,anti-Scl70.

En el LES,es característica la presencia de múltiples autoanticuerpos en el mismo paciente(2);dicha diversidad ha sido atribuida a activación generalizada de células B policlonales productoras de IgG(39)en respuesta a estimulación cruzada por antígenos virales o bacterianos,sin que haya podido comprobarse esta afirmación(40).Sin embargo,la asociación de dos o más autoanticuerpos en pacientes con LES,ha sido poco estudiada (30,41),reportándose la presencia de anti-dsDNA y anti-Sm en un 16% de la población estudiada,reflejando actividad clínica del

padecimiento con manifestaciones de involucro renal, pulmonar, y de sistema nervioso central(41).Otros reportes incluyen la asociación de anti-dsDNA y anti-RNP, cuya traducción clínica es baja probabilidad de nefropatía. Se ha hablado también de la asociación de anti-Ro(SS-A), anti-La(SS-B) y factor reumatoide (30). Elkoussy y cols(42), observaron una alta frecuencia y títulos altos de anticuerpos anti P en pacientes con anti-Sm.

Tomando en cuenta que la mayoría de los estudios han sido realizados en población anglosajona, y sólo existe un reporte con población mestiza mexicana(41); emprendimos un estudio retrospectivo de pacientes con LES, con el objetivo de determinar si la asociación de dos o más autoanticuerpos, se correlaciona con un curso más agresivo del padecimiento, y encontrar las manifestaciones clínicas específicas determinadas por las asociaciones de anticuerpos detectadas.

MATERIAL Y METODOS:

PACIENTES:

Se incluyeron en el estudio, treinta pacientes con --- diagnóstico de LES, de acuerdo con los criterios propuestos por la ARA (Asociación Americana de Reumatismo, actualmente Colegio - Americano de Reumatología), en 1982(11), vistos en la consulta -- externa de Reumatología del Hospital Regional 1º de octubre .-- ISSSTE México D.F.

Los criterios de inclusión fueron: cumplir con los --- criterios propuestos por la ARA para el diagnóstico de LES en - 1982(11); contar con expediente clínico vigente en el archivo del Hospital, en donde se encuentren debidamente registradas las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico; determinación de autoanticuerpos y exámenes de laboratorio al diagnosticarse el padecimiento, y tener un seguimiento clínico, de laboratorio y serológico. Los criterios de exclusión fueron: no cumplir con los criterios propuestos para el diagnóstico de LES por la ARA en 1982(11); falta de registro de las manifestaciones clínicas al diagnosticarse la enfermedad; exámenes de laboratorio incompletos; falta de determinación de anticuerpos, y falta de seguimiento.

Se realizó un estudio retrospectivo realizando la revisión de los expedientes clínicos de 30 pacientes con diagnóstico de LES, vistos en la consulta de Reumatología del Hospital Regional 1º de octubre. Se investigaron las siguientes variables: edad, sexo, tiempo de evolución, manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico (neurológicas, hematológicas, cutáneas, articulares, serositis y nefropatía); y los exámenes de laboratorio siguientes: examen general de orina, biometría hemática completa, creatinina sérica, depuración de creatinina y albuminuria en --- orina de 24 horas, determinación de los factores c3 y c4 del --- complemento, factor reumatoide; y finalmente, determinación de autoanticuerpos: anticuerpos antinucleares (AAN): anti-dsDNA, anti-Sm

anti-RNP, anti-Ro(SS-A) y anti-La(SS-B).

METODOS:

A todos los pacientes se les realizaron los siguientes estudios convencionales: biometría hemática completa, con diferencial y plaquetas (Coulter JTKS), química sanguínea (Hitachi - 717 System Automate), y examen general de Orina.

Los estudios realizados por nefelometría (Bekman Instruments, Inc BREA California USA), fueron: factor reumatoide, inmunoglobulinas G, M, A y las fracciones del complemento c3 y c4.

Los estudios inmunológicos comprendieron: Inmunofluorescencia indirecta (IFI), para la detección de AAN, utilizándose como sustrato células Hep2 (AFT System Behring Diagnostics), y -- riñón de ratón con cortes de 4 micras de espesor, realizándose -- una dilución de 1:20 y efectuándose de acuerdo con métodos establecidos internacionalmente (43,44), y de acuerdo con las indicaciones precisas del fabricante. La detección de anticuerpos -- contra DNA nativo (DNAn), se realizó empleando monocapas de Crithidia luciliae con una dilución de 1:20 (AFT System Behring -- Diagnostics).

Se realizó el estudio de inmunodifusión doble, por el método de Ouchterlony, empleando como antígeno extracto de timo de conejo, agarosa al 0.4% y suero monoespecífico con controles para la búsqueda de anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro(SS-A) y anti-La(SS-B).

Otros estudios realizados fueron VDRL y células LE.

Los estudios anteriormente señalados se realizaron en el laboratorio del Hospital Regional 1º de octubre y en el laboratorio de Inmunología del Hospital Regional 20 de noviembre ISSSTE.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizó un análisis de regresión logística, utilizando el paquete estadístico TSP(Time System Program Versión 6: 54), con el objeto de obtener un modelo que explique la dependencia entre variables a partir de una variable establecida. Las manifestaciones clínicas fueron consideradas como variables dependientes y los autoanticuerpos como variables independientes. La probabilidad de que se den las manifestaciones clínicas, dado que los pacientes presentan dos o más autoanticuerpos, fue calculada a partir de la siguiente función:

$$P (Y | X) = \frac{e^{B_0 + B_1 X}}{e^{B_0 + B_1 X} + 1}$$

Donde P es la probabilidad de que suceda la manifestación clínica Y , dado que existen dos o más anticuerpos X .

Se utilizó también la prueba de chi-cuadrada (χ^2) para buscar dependencia entre variables, utilizando tablas de contingencia dobles para analizar en número de recaídas y la presencia de dos o más anticuerpos.

Se llevó a cabo un análisis de regresión simple en busca de dependencia entre los niveles séricos de c_3 y c_4 y la presencia de dos o más autoanticuerpos.

RESULTADOS:

De los 30 pacientes estudiados, 28 (93.3%) correspondieron al sexo femenino, y dos (6.7%) al sexo masculino. El rango de edad fue de 17 a 49 años, con una edad promedio de 32 años. El tiempo de evolución del padecimiento varió desde 2 meses hasta 12 años, con un promedio de 5.1 años.

Se encontró que 26 pacientes (86.6%), tuvieron AAN positivos por inmunofluorescencia indirecta. Los pacientes con dos o más autoanticuerpos fueron 14 (46.6%), siendo éstos: diez con dos autoanticuerpos (33%), y cuatro (13%) con tres autoanticuerpos. En nueve (30%), no se detectaron anticuerpos anti-dsDNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B). Siete (23%) tuvieron solamente un anticuerpo. Ninguno de los pacientes presentó más de tres autoanticuerpos.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, los hallazgos fueron los siguientes: veintiocho pacientes (93.3%) con manifestaciones cutáneas; doce (40%) con serositis; nueve (30%) con manifestaciones neurológicas, entre ellas: psicosis tres pacientes (10%) y crisis convulsivas, cinco (16.6%). Las manifestaciones de nefropatía se presentaron en diez pacientes (33%); únicamente se les realizó biopsia renal a 4 pacientes, reportándose: glomerulonefritis mesangial en un paciente; glomerulonefritis proliferativa difusa en un caso; y nefropatía membranosa en dos pacientes al resto, no se les realizó biopsia de riñón, ya que tuvieron una nefropatía de curso clínico más benigno. Las manifestaciones articulares se presentaron en 21 pacientes (70%), siendo en todos ellos una artritis no erosiva que no dejó secuelas. Las manifestaciones hematológicas se presentaron de la siguiente manera: diez pacientes (33%) con anemia hemolítica, leucopenia 18 (60%), linfopenia 19 (63.3%) y trombocitopenia 6 (20%). Ver Gráfica 1

Respecto a las asociaciones de autoanticuerpos encontradas fueron: anti-dsDNA y anti-Sm, tres pacientes (10%); anti-Sm

y anti-RNP tres pacientes(10%).Se detectó también la asociación de anti-dsDNA y anti-RNP en 1 paciente(3.3%);y anti-Ro(SS-A) y anti-La(SS-B)en un caso(3.3%).Igualmente encontramos en un paciente(3.3%),la asociación de anti-dsDNA y anti-Ro(SS-A);y en otro paciente se detectó la asociación de anti-RNP y anti- Ro (SS-A)que correspondió al 3.3% No hubo pacientes con asociación de anti-RNP y anti-La(SS-B),ni tampoco con anti-dsDNA y anti-La (SS-B). De los pacientes que tuvieron tres autoanticuerpos, las asociaciones encontradas fueron las siguientes: anti-Sm,anti-Ro (SS-A)y anti-La(SS-B) un paciente(3.3%); y anti-dsDNA,anti-Sm,y anti-RNP tres pacientes(10%). Ver tabla 1

Las determinaciones de complemento,variaron,para c3 - de 29 a 119(valores normales 128-162) y para c4 de 0 a 80 (valores normales 23-29).

El factor reumatoide se encontró positivo en 30% de los pacientes.

Al aplicar el análisis de regresión logística,se encontró que era ampliamente explicativo para dependencia entre variables en los siguientes casos:factor reumatoide(0.132), --- trombocitopenia(0.143),manifestaciones neurológicas(0.056),anemia hemolítica(0.056),derrame pleural(0.056),fotosensibilidad (0.056),úlceras orales(0.056),convulsiones(0.020),psicosis ---- (0.020) y linfopenia(0.019). Ver Tabla 2

Con base en los coeficientes obtenidos,se procedió a calcular la probabilidad de que den las manifestaciones clínicas,dado que existen dos o más autoanticuerpos;resultando los siguientes hallazgos:linfopenia(0.9199),articulares(0.6429), -- leucopenia(0.578),serositis(0.3571),nefropatía(0.357),proteинуria(0.357),eritema malar(0.357),depuración de creatinina(0.286) derrame pericárdico(0.286),derrame pleural(0.214),convulsiones(0.1436),psicosis(0.071) y para factor reumatoide fue (0.2429). Gráfica 2.

Los niveles de c3 y c4, analizados mediante regresión simple, mostraron que el modelo no era explicativo para encontrar dependencia entre el complemento y la presencia de dos o más autoanticuerpos.

La prueba de chi-cuadrada(χ^2), reveló un valor de 0.025 para el número de recaídas en relación con la presencia de dos o más autoanticuerpos, no resultando significativo.

Tabla 1. Asociación de autoanticuerpos en un grupo de 30 pacientes mexicanos, de raza mestiza, con diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico.

ANTICUERPOS	NUM. PAC.	PORCENTAJE
-------------	-----------	------------

PACIENTES CON ASOCIACION DE DOS ANTICUERPOS:

Anti-dsDNA y anti-Sm	3	10%
Anti-RNP y anti-Sm	3	10%
Anti-dsDNA y anti-RNP	1	3.3%
Anti-Ro(SS-A) y anti-La(SS-B)	1	3.3%
Anti-dsDNA y anti-Ro(SS-A)	1	3.3%
Anti-RNP y anti-Ro(SS-A)	1	3.3%

PACIENTES CON ASOCIACION DE TRES ANTICUERPOS:

Anti-Sm, Anti-Ro(SS-A), anti-La(SS-B)	1	3.3%
Anti-dsDNA, anti-RNP, anti-Sm	3	10%

No se detectaron pacientes con asociación de mas de tres auto-anticuerpos.

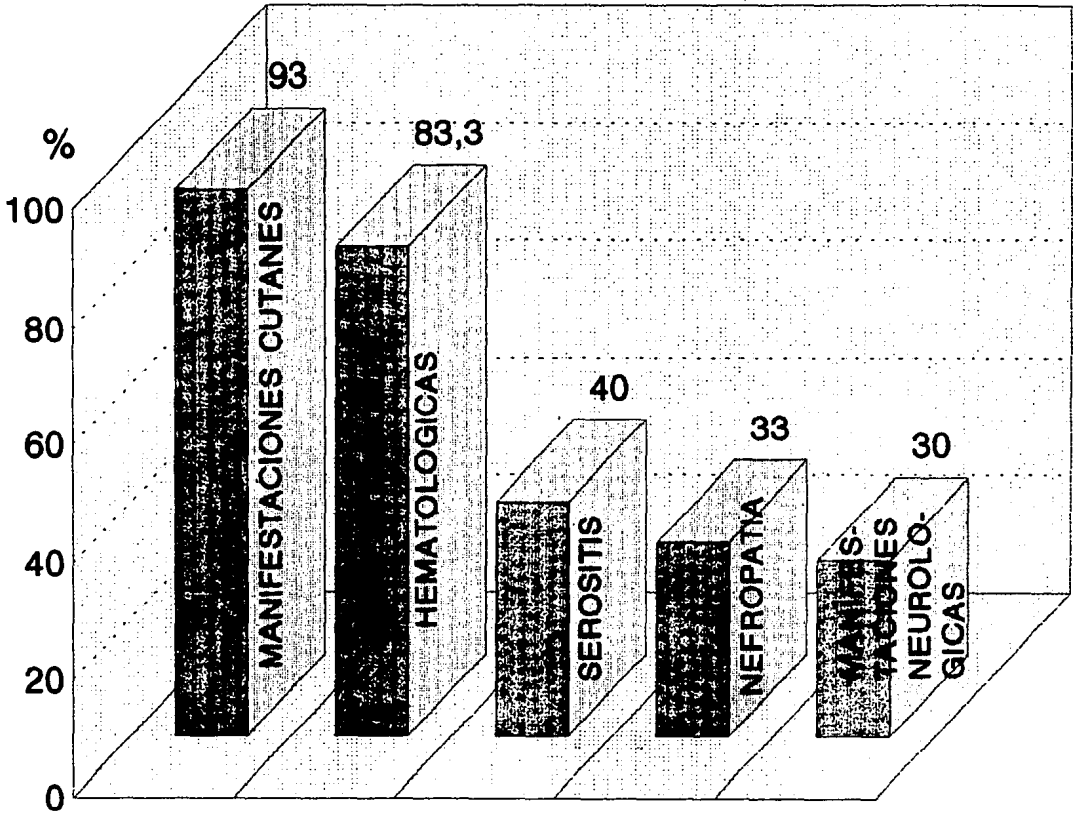
Tabla 2. Manifestaciones clínicas en pacientes con Lupus eritematoso sistémico, dada la presencia de dos o más autoanticuerpos mediante regresión logística.

VARIABLE	COEFIC	ERROR ST.	T STUD	SM2CLS	P
CUTANEAS	24.029	26764.9	0.0009	0.999	-----
Fotosensib.	-1.299	0.6513	-1.995	0.056	0.214
Eritema m.	-0.588	0.5577	-1.053	0.301	0.3572
Ulc. orales	-1.299	0.6513	-1.995	0.056	0.2143
SEROSITIS	-0.288	0.5401	-0.532	0.598	0.4286
Der. Pleural	-1.299	0.6513	-1.995	0.056	0.214
Der. Peric.	-0.916	0.5914	-1.549	0.132	0.286
NEFROPATIA	-0.588	0.5578	-1.054	0.301	0.3571
Depuración	-0.916	0.5914	-1.549	0.132	0.286
Proteinuria	-0.588	0.5578	-1.054	0.301	0.3571
NEUROLOGICAS	-1.299	0.6513	-1.995	0.056	0.2143
Psicosis	-2.565	1.0377	-2.472	0.020	0.0714
Convulsiones	-1.792	0.7637	-2.346	0.026	0.1429
ARTICULARES	0.588	0.5575	1.054	0.301	0.6429
HEMATOLOGICAS:					
Anemia Hem.	-1.299	0.6513	-1.994	0.056	0.2143
Leucopenia	0.288	0.5401	0.533	0.598	0.578
Linfopenia	2.438	0.9831	2.479	0.019	0.9199
Trombocitop.	1.792	1.1901	1.506	0.143	0.2857
FC. REUMAT.	-0.916	0.5914	-1.549	0.132	0.2429

SM2CLS : Sumatoria de 2 colas. P : Probabilidad, obtenida de -- acuerdo con la función matemática expresada en material y métodos.

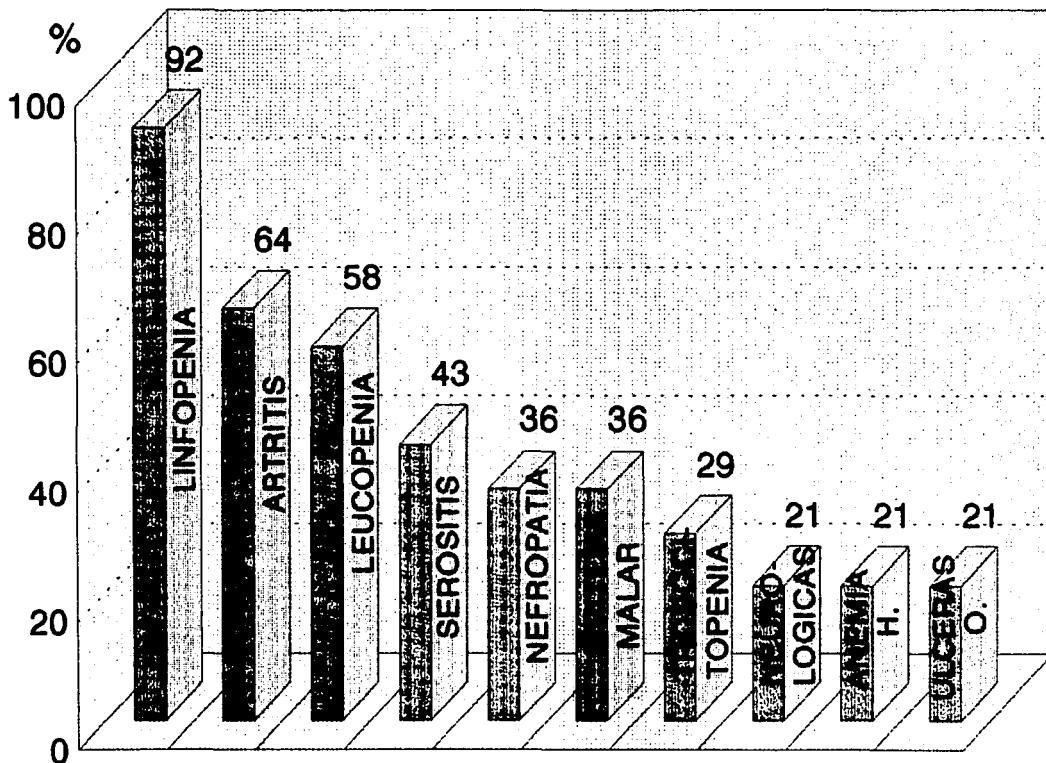
MANIFESTACIONES CLINICAS EN PACIENTES CON LES

GRAFICA 1



PROBABILIDAD DE EXPRESION CLINICA EN PACIENTES CON LES Y DOS O MAS ANTICUERPOS

GRAFICA 2



DISCUSION:

Es importante considerar que el LES es un padecimiento que reviste caracteres clínicos severos, sin que hasta ahora se haya podido encontrar un marcador que se traduzca como involucro de esferas vitales de la economía. Ha destacado el hecho que durante los períodos de mayor actividad, se detecta una multiplicidad de autoanticuerpos (45), pero no se ha determinado --- hasta qué punto la presencia de éstos puede influir en el comportamiento de la enfermedad. Esta multiplicidad de autoanticuerpos asociados a una gran diversidad de manifestaciones clínicas, son reflejo de interrelaciones complejas que dependen de su relación con loci HLA, y que están determinados por los genes de respuesta inmune (5).

Martínez-Cordero y cols, encontraron que la asociación de anti-dsDNA y anti-Sm, presente en un 16% de sus pacientes, -- se presentó durante los períodos de mayor actividad de la enfermedad, con manifestaciones renales, pulmonares y neurológicas (41). Nosotros encontramos esta misma asociación en el 10% de -- nuestros pacientes, sin embargo, las probabilidades de que exista compromiso renal (0.357), serositis (0.21) y compromiso de sistema nervioso (0.21), fueron bajas; aunque nosotros partimos del hecho de que se dan dos o más anticuerpos, independientemente de la -- asociación específica de que se trate. La traducción clínica que pueden tener otras asociaciones, no ha sido bien establecida; sólo se ha dicho que cuando se encuentran anticuerpos anti-RNP en conjunción con anti-dsDNA, la frecuencia esperada de nefropatías es baja; tal asociación fue detectada en el 3.3% de nuestros pacientes.

Nuestros hallazgos revelan que, dada la presencia de -- dos o más autoanticuerpos, las probabilidades más altas de que -- ocurran manifestaciones clínicas específicas, correspondieron a: linfopenia (0.9199), artritis (0.6429) y leucopenia (0.578). El hallazgo de una probabilidad alta para la expresión de manifesta-

ciones articulares relacionado con la presencia de dos o más -- anticuerpos, es trascendente, ya que hasta ahora ningún anticuerpo en forma aislada ha sido vinculado con artritis. Por otro lado, Wysenbeek y cols., han reportado cierta relación entre artritis y linfopenia, por medio de la aplicación de factor de análisis (46). Alarcón-Segovia y cols., por su parte, encontraron una -- elevada frecuencia de poliartritis en los pacientes con linfopenia (47, 48). De acuerdo con nuestros resultados, estas asociaciones clínicas, pueden estar determinadas por la presencia de -- dos o más autoanticuerpos.

Resulta sin embargo, de gran interés analizar el hecho que a partir de la presencia de dos o más anticuerpos, existen -- manifestaciones clínicas cuyas probabilidades de no ser expresadas son altas; tal es el caso de: fotosensibilidad, eritema malar, anemia hemolítica, trombocitopenia, nefropatía, serositis y -- manifestaciones neurológicas. Destacan los casos de psicosis y -- convulsiones, acerca de las que puede inferirse que, una vez dada la presencia de dos o más anticuerpos, las probabilidades de que no se presenten son muy elevadas (0.93 y 0.86 respectivamente). -- En relación a estos hallazgos, encontramos también que los anticuerpos que se presentaron exclusivamente en asociación con -- otros como: anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-b) y anti-RNP, han sido relacionados precisamente con manifestaciones hematológicas (30), serositis (32), y ausencia de nefropatía (5, 21).

Por otro lado, existen diversas publicaciones, acerca -- de que pueden predecirse periodos de exacerbación del padeci--- miento cuando los títulos de anti-dsDNA (49, 50), o de anti-Sm (13, 14), se elevan en forma persistente. Estos anticuerpos fueron los más frecuentemente expresados por nuestros pacientes, partici--- pando igualmente en el mayor número de asociaciones detectadas; pero también fueron los únicos anticuerpos en ser expresados en forma aislada. Al respecto, el 23.3% de nuestros pacientes tuvieron un sólo anticuerpo detectado (anti-dsDNA ó anti-Sm); llamando

la atención que el total de las defunciones registradas (tres -- pacientes, 10%) ocurrió en este grupo de pacientes. De esta manera encontramos que la repercusión clínica de la presencia de anticuerpos en LES, probablemente sea más significativa para determinar un curso clínico más agresivo del padecimiento, cuando éstos aparecen en forma aislada, que cuando se asocian a otros anticuerpos.

Otro de nuestros hallazgos corresponde al grupo de -- pacientes ANA-positivos, en quienes no se detectaron anticuerpos anti-dsDNA, anti-RNP, anti-Sm, anti-Ro(SS-A), anti-La(SS-B), tuvieron una nefropatía de curso clínico más severo, cursando con --- síndrome nefrótico (rangos de proteinuria de 3-14 g/L), compromiso de la depuración de creatinina y elevación de azoados.

Por último, cabe señalar, que nuestros datos fueron obtenidos al momento de realizarse el diagnóstico de la enfermedad, lo cual puede explicar los hallazgos clínicos y serológicos. Otro factor importante es el tamaño de la muestra y las limitantes que de ello derivan. Consideramos que el presente estudio marca pautas para investigaciones subsecuentes, con un mayor número de pacientes, llevando a cabo seguimiento serológico y efectuándose tanto en periodos de exacerbación, como de inactividad del padecimiento. Todo esto con el objetivo de agrupar - a los pacientes no solamente desde el punto de vista clínico, - sino también serológico, con las implicaciones que todo esto --- conlleva.

CONCLUSIONES :

Finalmente, podemos decir que a partir de la presencia de dos o más autoanticuerpos en pacientes con LES, existe una -- elevada probabilidad de expresión clínica de manifestaciones -- como: linfopenia, leucopenia y artritis; con las implicaciones -- pronósticas y terapéuticas que de ello derivan.

En cambio, existe una baja probabilidad de expresión - clínica de manifestaciones que involucran esferas vitales de la economía y que suelen revestir un comportamiento agresivo de la enfermedad, como son: manifestaciones neurológicas, nefropatía, serositis, anemia hemolítica y trombocitopenia; dada la presencia - de dos o más autoanticuerpos.

En el caso del número de recaídas, éstas no son determinadas por la presencia de múltiples autoanticuerpos.

Inferimos también, que las repercusiones clínicas de - la presencia de anticuerpos, son más trascendentes cuando se --- analiza la participación de cada anticuerpo en particular, que - cuando se considera la asociación de éstos.

Por último, resaltamos la importancia de agrupar a los pacientes con LES, no sólo desde el punto de vista clínico, sino también serológico, con todas las implicaciones que esto conlleva.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Kunkel HG,Tan EM:Autoantibodies and disease. Adv Immunol - 4:355,1964
- 2.- Harley JB,Gaither KK:Autoantibodies. Rheum Dis Clin North Am 14:43-56,1988
- 3.- Hecht B,Siegel N,Adler M,et al:Prognostic indices in lupus nephritis. Medicine 56:163,1976
- 4.- Andres GA,Accini L,Beiser SM,et al:Localization of fluorescein-labeled antinucleoside antibodies in glomeruli of patients with active systemic lupus erythematosus nephritis. J Clin Invest 49:2106,1970
- 5.- Harley JB,Sestak AL,Willis LG,et al:A model for disease heterogeneity in systemic lupus erythematosus.Relationship between histocompatibility antigens,autoantibodies and lymphopenia or renal disease. Arthritis Rheum 32(7): 826 - 836,1989
- 6.- Fournié GJ:Circulating DNA and lupus nephritis. Kidney Int 33:487-497,1988
- 7.- Emlen W,Pisetsky DS,Taylor RP:Antibodies to DNA. Arthritis Rheum 29:1417,1986
- 8.- Faaber P,Rijke TPM,van de Putte LBA,et al:Cross-reactivity of human and murine anti-DNA antibodies with heparan sulfate. J Clin Invest 77:1824,1986
- 9.- Stollar BD:Reactions of systemic lupus erythematosus sera with histone fractions and histone-DNA complexes.Arthritis Rheum 14:485,1971
- 10.- Notman DD,Kurata N,Tan EM:Profiles of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 83 : 464-469,1975
- 11.- Tan EM,Cohen AS,Fries JF,et al:The 1982 revised criteria - for the classification of systemic lupus erythematosus.Arthritis Rheum 25:1271-1277,1982
- 12.- Tan EM,Kunkel HG:Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic -- lupus erythematosus. J Immunol 96:464,1966

- 13.- Barada FA Jr, Andrews BS, Davis JS, et al: Antibodies to Sm in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 24:1230-1244, 1981
- 14.- Boey ML, Peebles CL, Tsay G, et al: Clinical and autoantibody-correlations in orientals with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 47:918-923, 1988
- 15.- Winn DM, Wolfe JF, Lindberg DA, et al: Identification of a clinical subset of systemic lupus erythematosus by antibodies to the Sm antigen. *Arthritis Rheum* 22:1334-1337, 1974
- 16.- Takeda Y, Wang GS, Wang RJ, et al: Enzyme-linked immunosorbent assay using isolated (U) small nuclear ribonucleoprotein polypeptides as antigen to investigate the clinical significance of autoantibodies to these polypeptides. *Clin Immunol Immunopathol* 50:213-230, 1989
- 17.- Homma M, Mimori T, Takeda Y, et al: Autoantibodies to the Sm antigen: Immunological approach to clinical aspects of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 14(Supp 13) : 188-193, 1987
- 18.- Yasuma M, Takasaki Y, Matsumoto K, et al: Clinical significance of IgG anti-Sm antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 17:469-475, 1990
- 19.- Reichlin M, Mattioli M: Correlation of a precipitating reaction to an RNA protein antigen and a low prevalence of nephritis in patients with systemic lupus. *N Engl J Med* 286: 908-911, 1972
- 20.- Mattioli M, Reichlin M: Physical association of two nuclear-antigens and mutual occurrence of their antibodies: The relationship of the Sm and RNA protein (Mo) systems in systemic lupus erythematosus sera. *J Immunol* 110 : 1318-1324, 1973
- 21.- Reichlin M, van Venrooij WJ: Autoantibodies to the U RNP particles: Relationship to clinical diagnosis and nephritis. *Clin Exp Immunol* 83:286-290, 1991
- 22.- Craft J, Mimori T, Olsen TL, et al: The U2 small nuclear ribonucleoprotein particle as an autoantigen: Analysis with se-

- ra from patients with overlap syndrome. J Clin Invest 8 : 1716-1724, 1988
- 23.- Alspaugh MA, Tan EM: Antibodies to cellular antigens in Sjögren's syndrome. J Clin Invest 55:1067, 1975
 - 24.- Aziuki M, Powers R Jr, Holman HR: A soluble acidic protein of the cell nucleus which reacts with serum from patients --- with systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome . J Clin Invest 59:264-272, 1977
 - 25.- Petri M, Watson R, Hochberg MC: Anti-Ro antibodies and neonatal lupus. Rheum Dis Clin North Am 15:335-360, 1989
 - 26.- Kephart DC, Hood AF, Provost TT: Neonatal lupus erythematosus: New serologic findings. J Invest Dermatol 77:331-333, 1981
 - 27.- Scott JS, Maddison PJ, Taylor PV, et al: Connective tissue diseases antibodies to ribonucleoprotein, and congenital complete heart block. N Engl J Med 309:209-212, 1983
 - 28.- Mond CB, Peterson MG, Rothfield NF: Correlation of anti-Ro --- antibody with photosensitivity rash in systemic lupus erythematosus patients. Arthritis Rheum 32:202-204, 1989
 - 29.- Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M, et al: Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE): A clinical subset of lupus erythematosus. Ann Intern Med 97:664-671, 1982
 - 30.- Harley JB, Alexander EL, Bias WB, et al: Anti-Ro/SSA and Anti-La/SSB in Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 29:196-206, 1986
 - 31.- Logar D, Kveder T, Rozman B, et al: Possible association between anti-Ro antibodies and myocarditis or cardiac conduction defects in adults with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 49:627-629, 1990
 - 32.- Hedgpeth MT, Boulware DW: Interstitial pneumonitis in anti-nuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus: A new clinical manifestation and possible association with anti-Ro(SS-A) antibodies. Arthritis Rheum 31:545-548, 1988
 - 33.- Meyer O, Hauptmann G, Tappeinar G, et al: Genetic deficiency -

- of c4,c2,clq and lupus syndromes.Association with anti-Ro (SS-A)antibodies.Clin Exp Immunol 62:678-684,1985
- 34.- Hochberg MC,Boyd RE,Ahearn JM,et al:Systemic lupus erythematosus:A review of clinical-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets.Medicine 64:285-295,1985
 - 35.- Francoeur AM,Peebles CL,Heckman KJ,et al:Identification of ribosomal protein antigens.J Immunol 135:2378-2384,1975
 - 36.- Bonfa E,Elkon KB:Clinical and serologic associations of -- the anti-ribosomal P protein antibody.Arthritis Rheum 29: 981-985,1986
 - 37.- Sato T,Uchiumi T,Ozawa T,et al:Autoantibodies against ribosomal proteins found with high frequency in patients -- with systemic lupus erythematosus with active disease. J -- Rheumatol 18:1681-1684,1991
 - 38.- Scheebaum AB,Singleton JD,West SG,et al:Associations of -- psychiatric manifestations with antibodies to ribosomal P proteins in systemic lupus erythematosus.Am J Med 90 : 54-62,1991
 - 39.- Sakane T,Suzuki N,Takada S,et al:B cell hyperactivity and its relation to distinct clinical features and the degree of disease activity in patients with systemic lupus ery--- thematosus.Arthritis Rheum 31:80-87,1988
 - 40.- Borg ter EJ,Horst G,Hummel E,et al:Rises in anti-double -- stranded DNA antibody levels prior to exacerbations of --- systemic lupus erythematosus are not merely due to poly--- clonal B cell activation.Clin Immunol Immunopathol 59:117-128,1991
 - 41.- Martínez-Cordero E,Martínez-Miranda E,Negrete-García C,et al:Anti-dsDNA and Sm autoantibodies in systemic lupus erythematosus.Clinical Rheumatology in press
 - 42.- Elkon KB,Bonfa E,Llovet R,et al:Association between anti-- Sm and ribosomal P protein autoantibodies in human syste-- mic lupus erythematosus and MRL/1 pr mice.J Immunol 143 : 1549,1989

- 43.- Dumonde DC, Stewart MW; Laboratory test in rheumatic disease Standardization in laboratory and clinical practice. University Park Press 1979
- 44.- Northway EJ, Tan EM: Differentiation of antinuclear antibodies giving speckled staining pattern in immune fluorescence. Clin Immunopathol 1:140, 1975
- 45.- Isenberg DA, Schoenfeld Y, Schwartz RS: Multiple serologic reactions and their relationship to clinical activity in systemic lupus erythematosus. A study of 56 patients. Arthritis Rheum 27:132-138, 1984
- 46.- Wysenbeek AJ, Leibovici L, Amit E, et al: Disease patterns of patients with systemic lupus erythematosus as shown by application of factor analysis. J Rheumatol 19:1096-1099, 1992
- 47.- Rivero SJ, Díaz-Jouanen E, Alarcón-Segovia D: Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 21: 295-305, 1978
- 48.- Alarcón-Segovia D, Díaz-Jouanen E: Lupus subsets: Relationship to genetic and environmental factors. Semin Arthritis Rheum 10:18-24, 1980
- 49.- Lloyd W, Schur PH: Immune complexes, complement, and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus. Medicine 60:208-217, 1981
- 50.- Swaak AJG, Groenwold J, Bronsveld J: Predictive value of complement profiles and anti-dsDNA in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 45:359-366, 1986
- 51.- Winfield JB, Brunner CM, Koffler D: Serologic studies in patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system dysfunction. Arthritis Rheum 21:289-294, 1978