



11244
1
24.
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO
MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

FACTORES BIOLÓGICOS DEL EMBARAZO
EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES.
SIGNIFICADO DE LA ALFA FETOPROTEINA EN LA
ACTIVIDAD REUMATOIDE DURANTE EL EMBARAZO.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. JOSE LUIS GARCIA FIGUEROA

ASESOR:

DR. LUIS J. JARA QUEZADA



IMSS

MEXICO, D. F.,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1997



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
SOCIAL**

**JEFATURA DE EDUCACION MEDICA
H.E.C.M.R.
MEXICO D.F.
1995**

**PRESENTA
DR. JOSE LUIS GARCIA FIGUEROA**

**FACTORES
BIOLOGICOS DEL
EMBARAZO EN
ENFERMEDADES
AUTOINMUNES.
SIGNIFICADO DE LA
ALFA FETO PROTEINA
EN LA ACTIVIDAD
REUMATOIDE DURANTE
EL EMBARAZO.**

PROTOCOLO N°. 940634

**INVESTIGADOR RESPONSABLE:
DR. JOSE LUIS GARCIA FIGUEROA**

**ASESOR:
DR. LUIS JAVIER JARA QUEZADA**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. JUAN MANUEL MIRANDA LIMON**


**DR. ARTURO ROBLES PARAMO
JEFE DE EDUCACION MEDICA**



A LUIS FERNANDO, JOSE LUIS Y LUIS RODRIGO
Por el ejemplo a seguir con esfuerzo para
alcanzar las metas fijadas.

A mi Esposa:
LEILA.

A mi Madre:
ALBA JESUS.

A ambas por su apoyo incondicional y su
dedicacion.

Para Lucy:
mi hermana lejana, que gozo mis triunfos.

MI FAMILIA ENTERA:
"nucleo de mi energia, con la que integramos un
todo"

**AL DR. LUIS JAVIER JARA QUEZADA:
QUE SUPO CONTAGIAR SU ENERGIA Y APOYAR
EN TODO MOMENTO EL TRABAJO.**

A SU FAMILIA POR PERTUBAR SU DESCANSO.

A MIS MAESTROS Y CONDIPCIPULOS.

Indice	
Introducción	2
Pacientes y Métodos	6
Resultados	9
Discusión	12
Indice	15

INTRODUCCION

La alfa-feto proteína (AFP), descubierta en 1956, es la principal proteína sérica de la vida fetal en humanos y otras especies de mamíferos. Esta proteína se encuentra en pequeñas cantidades en el suero de adultos normales. La conservación filogenética de esta proteína demostrada por reacciones cruzadas entre la AFP humana y la de otras especies sugiere que la AFP juega un papel en el embarazo exitoso de todos los mamíferos¹.

El embarazo es un estado fisiológico que se acompaña de profundos cambios en la circulación, respiración, metabolismo, hormonas, composición del tejido conjuntivo y el sistema inmune. Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por procesos inflamatorios que afectan a diferentes aparatos y sistemas y su fisiopatología está asociada a disturbios profundos de la inmunorregulación y cambios en el estado hormonal².

El embarazo normal es un estado inmunológico único y existe una homeostasis natural entre tejidos antigénicamente diferentes en donde el reconocimiento y/o rechazo de tejidos extraños, en este caso el feto, no se produce durante el embarazo³.

Medawar en 1953 hipotetizó que el mantenimiento del aloinjerto en el embarazo es debido a que existe una supresión de la respuesta inmune materna⁴. Sin embargo la mujer embarazada puede mantener una inmunocompetencia normal ante la presencia de neoplasia e infecciones, lo que sugiere la presencia de otros factores

biológicos circulantes o locales que limitan la respuesta inmune contra el aloinjerto feto-placenta. Numerosos estudios han demostrado que la respuesta inmune humoral está conservada durante el embarazo. En cambio los estudios de inmunidad celular son inconsistentes.

Hench en 1938 describió por primera vez la influencia que ejerce el embarazo en las enfermedades reumáticas y observó una completa y marcada remisión en la artritis en 30 de 34 embarazos, correspondientes a 20 de 22 pacientes. En esta descripción original no solo había pacientes con artritis reumatoide (AR), sino también fibrositis, hidrartrosis intermitente, artritis psoriásica y otras entidades⁵.

Posteriores investigaciones confirmaron la influencia benéfica del embarazo sobre todo en la AR, habiéndose observado remisión clínica en el 75% de las pacientes con esta enfermedad⁶.

En las pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, la fertilidad es normal⁷, sin embargo existe un mayor número de abortos, muerte intrauterina y partos prematuros y mayor exacerbación del LES, aunque este último concepto es controversial⁸.

De este modo no es inesperado que cuando el embarazo se presenta en mujeres con enfermedades autoinmunes, estas tengan influencia sobre la gestación y viceversa.

Por definición el embarazo en mujeres con LES es de alto riesgo, debido a la frecuencia de complicaciones, que incluyen pérdida fetal, nacimientos preterminos, lupus neonatal, y mortalidad perinatal y el hecho de que en estas mujeres hay una mayor

frecuencia de reactivación de la enfermedad^{9,10}, sugiere que la tolerancia inmune tanto al aloinjerto feto-placenta como a antígenos autólogos esta disminuida.

Por otro lado, durante el embarazo la mujer tiene el potencial de ejercer una respuesta inmune mediada por células contra el aloinjerto feto-placenta, pero múltiples evidencias sugieren que existe un bloqueo en el reconocimiento y/o en las fases efectoras de la respuesta inmune que impide el rechazo del producto de la gestación.

En este sentido el suero de la mujer embarazada inhibe la respuesta proliferativa de los linfocitos y la liberación de enzimas lisosomales, sugiriendo la presencia de factores biológicos circulantes que pueden modular la respuesta inmune con el objeto de garantizar un embarazo sin complicaciones¹¹.

Dentro de estos factores circulantes que pueden estar comprometidos en la inhibición de la respuesta inflamatoria inmune en el embarazo, se encuentran: Gonadotropina Coriónica Humana (GCH), Somatotrofina Coriónica Humana (SCH), Estrógenos (E), progestágenos (P), Corticoides Adrenales (C), Alfa-Feto Proteína (AFP), Anticuerpos bloqueadores (ACB), Complejos Inmunes (CI) y proteínas asociadas al embarazo como la alfa 2 glicoproteína y la beta 1 glicoproteína, entre otras ¹².

Múltiples estudios sugieren que la AFP tiene propiedades inmunosupresoras demostradas in vitro. La elevación de AFP se ha asociado a defectos congénitos como alteraciones en el desarrollo del tubo neural, Anormalidades Placentarias como Placenta Acreta

y Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinsera y Sufrimiento Fetal, Muerte Intrauterina, Amenaza de Aborto y Bajo Peso al Nacer¹³.

También se han encontrado pacientes con elevación inexplicable de la AFP no relacionada a ninguna de estas complicaciones, y asociada la presencia de pre-eclampsia, nacimientos pretérmino y bajo peso para la edad gestacional y anticuerpos anticardiopina (aCL)^{14,15}.

Las pacientes con LES-E presentan durante su gestación insuficiencia placentaria, partos prematuros y otras complicaciones similares a las observadas en mujeres con elevación inexplicable de AFP¹⁸.

Estas alteraciones se han asociado a anomalías propias del LES, como autoanticuerpos, complejos inmunes, actividad y también a cambios hormonales como hiperprolactinemia, disminución de estradiol, testosterona, lactógeno placentario y gonadotropina coriónica.¹⁶

En enfermedades reumáticas el papel de la AFP ha sido poco estudiada. Recientemente Michelle Petri ha encontrado elevación de la AFP en un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico y embarazo, y asociación de esta con partos prematuros y altas dosis de esteroides¹⁷.

Sin embargo el comportamiento de la AFP no ha sido analizado en forma longitudinal en AR y LES. Por esta razón decidimos realizar un estudio prospectivo para estudiar el comportamiento de la AFP en el embarazo de mujeres con AR y LES.

PACIENTES Y METODOS.

Se estudiaron prospectivamente a 43 mujeres embarazadas, formándose tres grupos; I. 14 embarazadas normales, II. 16 pacientes con LES-E, y III. 13 pacientes con AR-E en el período comprendido desde abril de 1993 a noviembre de 1994. La edad promedio de las mujeres del grupo I fue de 23 años, con un rango de edad de 18 a 30 años; las integrantes del grupo II promediaron 26.8 años, con un rango de 19 a 34 años; acudiendo a control en la clínica de Embarazo y Enfermedades reumáticas, y se encontraban inactivas por lo menos doce semanas antes de su inclusión al estudio, promediando una dosis de 12.5 mg por día de prednisona, 8 de ellas eran primíparas y las 8 restantes multiparas.

El tercer grupo promedio una edad de 30.1 años, presentando un rango de 22 a 41 años; y acudían a control en la clínica de AR y embarazo, bajo tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos antes del embarazo y una de ellas recibía 10 mg de prednisona al día, tres de ellas eran primíparas y las diez restantes multiparas, todas las pacientes reunían los criterios revisados de la ACR para AR de 1987¹⁸. Las pacientes con LES-E reunían los criterios de clasificación de la ARA de 1982, para LES¹⁹.

Las pacientes fueron evaluadas mensualmente por el mismo reumatólogo hasta el parto; independientemente del control obstétrico realizado en la clínica de embarazo de alto riesgo.

La actividad del LES fue valorada de acuerdo al método de Barada²⁰ modificado de acuerdo con la siguiente escala: Grado 0, inactivo; Grado I, actividad leve (mucocutánea y articular); Grado II, actividad moderada (fiebre, vasculitis y serositis) y Grado III, actividad severa (involucro hematológico, neurológico o renal).²¹ Tabla II

En ausencia de actividad lúpica las pacientes se mantuvieron con la dosis basal de 10 mg de prednisona, y en presencia de activación del padecimiento se incrementó esta a dosis necesarias para su control, de hasta 30 mgs por día.

Se determinó el grado de actividad de AR utilizando el método de Ritchie, con los siguientes valores:²²

0 Remisión.

1 Dolor articular a la presión.

2 Dolor y retiro de la articulación a la presión.

3 Flogosis

Se realizó mensualmente la cuenta articular y el índice de invalidez por Health Assessment Questionare²³

METODOS.

Se tomaron muestras mensuales desde la séptima semana hasta el parto, determinandose los valores de AFP por ELISA con valores normales de < de 7 UI/ml sin embarazo y con embarazo > de 150 UI/ml (semana 32). En cada evaluación clínica se solicitaron los análisis clínicos de rutina: citología hemática completa, examen general de orina, química sanguínea, (urea, creatinina y glucosa), velocidad de sedimentación globular. El factor reumatoide, inmunoglobulinas y fracciones C3 y C4 del complemento por nefelometría (Amersham Int. England).

ANALISIS ESTADISTICO.

Para comparar los grupos se utilizó la prueba de U Mann Whitney. T de students y chi cuadrada.

RESULTADOS**a) Actividad clínica.**

Seis de dieciséis pacientes con LES-E, presentaron activación durante el embarazo con un total de seis episodios de reactivación, tres de ellas con un grado II de actividad y las tres restantes con actividad grado I. Todas las manifestaciones de actividad se presentaron en el segundo trimestre (tres) y tercer trimestre de la gestación. Las reactivaciones grado II fueron manejadas con 30 mgs de prednisona por día y las grado I con la dosis basal de 10 mg de prednisona por día. Una paciente con actividad grado II presentó pérdida fetal en la semana 32 de la gestación, y otra paciente tuvo aborto espontáneo en la semana 10. Tabla III

Únicamente una paciente con AR-E, tenía actividad al ingreso al estudio encontrándose un índice de Ritchie de 6 puntos, que desapareció en la siguiente visita, encontrándose en una clase funcional II.

Ninguna de las pacientes con AR se activó durante el embarazo.

B) Alfafetoproteína.

Se encontró incremento de los niveles séricos de AFP trimestre a trimestre, sin encontrar diferencia significativa en el primer trimestre en relación con los controles, y los dos grupos de pacientes. Sin embargo, en el segundo trimestre la diferencia entre el grupo de LES-E y los controles presentó una diferencia significativa, no así el grupo de las pacientes con AR-E en relación con los controles y las pacientes con LES-E.

Los valores de AFP en el tercer trimestre presentaron incremento significativo en las pacientes de LES-E en relación con los controles y el grupo de pacientes con AR-E, encontrándose también diferencia significativa en relación con los controles con una $p < 0.01$ y 0.05 respectivamente. ^{Fig 1}

Las seis pacientes que presentaron reactivación durante la gestación tuvieron niveles de AFP en promedio mayores que las pacientes que no lo hicieron, encontrándose rangos de más de 300 UI por ml con un promedio de 172 ± 98 UI/ml vs 154 ± 103 UI/ml del grupo de LES-E no activas y 57 ± 38.1 UI/ml del grupo control ($p < 0.001$), las pacientes con AR-E presentaron también un incremento en los niveles de AFP con respecto a los controles siendo, este semejante y no significativo en relación con las pacientes de LES-E. La diferencia entre el grupo III y los controles presentó un $p < 0.05$.

No encontramos diferencias en el tiempo de gestación tanto en el grupo de LES-E (35.5 SDG) y AR-E (38.7 SDG) comparada con los controles (39.2 SDG).

El peso de los recién nacidos no demostró diferencias significativa en los tres grupos, aunque sí en promedio se encontró disminuido en el grupo de LES-E (2.65 kg) en relación a las pacientes de AR-E (3.1 kg) y los controles (3.3 kg). En una de las pacientes con LES-E se presentó pre-eclampsia, resolviéndose el embarazo con cesárea sin complicaciones para el binomio. Se presentó una pérdida fetal en la semana 32 en una de las pacientes que se reactivaron y un aborto en la semana 10 sin

relación a actividad. Hubo en el grupo de LES-E dos nacimientos prétermino, uno de ellos correspondio a la pérdida fetal, y el segundo se encontró sin relación a actividad y sin complicaciones posteriores para el binomio.

C) Biometría hemática.

Los resultados en la biometría hemática, tanto en los niveles de hemoglobina y hematocrito, no fueron significativos, no encontrándose diferencias tanto en los grupos de pacientes como en el grupo control.

D) Velocidad de Sedimentación Globular

Se encontró elevación de la velocidad de sedimentación en seis pacientes, tres de ellas del grupo de LES-E, dos del grupo de AR-E y una del grupo control, la elevación de la velocidad de sedimentación elevada correlaciono con actividad en una de las pacientes, presentandose en esta un grado II de actividad de acuerdo con nuestra evaluación, en el caso de las pacientes con AR-E, no se correlaciono con actividad del padecimiento.

E) FACTOR REUMATOIDE

Todas las pacientes con diagnóstico de AR-E tenían factor reumatoide positivo, el cual no se modificó durante el embarazo, una determinación por paciente.

No encontramos diferencias en los grupos de LES-E y controles, una paciente con LES-E, tenía FR positivo a titulación baja,

ninguna de las mujeres del grupo control presentó positividad al factor reumatoide

DISCUSION

Este estudio demuestra una elevación inexplicable de AFP a partir del segundo trimestre en las pacientes con LES-E y AR-E. En las pacientes con LES-E la elevación de AFP fue mayor en el grupo de LES-E que se activaron, sugiriendo una correlación entre la AFP y actividad de LES durante el embarazo. En las pacientes con AR y embarazo, la elevación de AFP se observó de manera significativa unicamente durante el tercer trimestre, permaneciendo estas pacientes en remisión durante toda la gestación.

La ausencia de defectos congénitos a nivel del sistema nervioso central, sangrado vaginal, placenta acreta, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, bajo peso al nacer y nacimientos prematuros confirma la definición de elevación inexplicable de AFP ²⁴.

Un hallazgo a destacar es que aproximadamente 40 % de las pacientes con LES-E y 23 % de las pacientes con AR-E tuvieron elevación inexplicable de AFP. Estos datos contrastan con el porcentaje encontrado en la población general (1.6 %) y en nuestro grupo control (7 %) ²⁵.

En un estudio previo se encontró elevación de AFP en asociación con partos prematuros y dosis elevadas de prednisona ²⁰. Nosotros no confirmamos estos hallazgos, ya que la dosis promedio de nuestros pacientes en el caso de LES-E fue de 12.5 mg/d. Además las pacientes con AR-E no tomaban esteroides y también tenían

elevación de AFP. En relación con los prematuros en nuestra serie no se presentó ningún caso, pero sí hubo una pérdida fetal en la semana 32 con elevación de AFP y actividad de LES. En el grupo control y de pacientes con AR no se presentaron prematuros ni pérdida fetal.

Es generalmente aceptado que la elevación inexplicable de la AFP es el resultado de una insuficiencia placentaria, que lleva al incremento en el transporte de la AFP del feto a la madre. Las evidencias sobre este aspecto incluyen la asociación de lesiones placentarias y anomalías histológicas en la placenta, como infartos e isquemia placentaria.^{26,27,28}

Las placentas de las pacientes con LES-E, habitualmente son pequeñas, tienen isquemia e infartos placentarios, por lo tanto esta puede ser una explicación para la elevación de AFP en nuestras pacientes.

El significado de la elevación de AFP en nuestro estudio es desconocido. Sin embargo se ha demostrado *in vitro* el papel inmunosupresor de la AFP con inhibición de la proliferación de linfocitos humanos, durante la transformación blástica inducida por fitohemaglutinina. Por lo que se puede inferir que la AFP contribuye a la supervivencia del feto a través de la inhibición directa de linfocitos T colaboradores. En apoyo de este concepto, Torres y colaboradores encontraron que los linfocitos T expresan receptores para AFP de manera transitoria.²⁹ Recientemente se ha hecho énfasis en el papel que probablemente tienen los factores biológicos sintetizados durante el embarazo

de las pacientes con LES y AR. Así se ha encontrado correlación directa entre elevación de alfa-2-GPA o proteína zonal de embarazo y remisión de la artritis reumatoide. Un hallazgo semejante se encontró en un grupo de pacientes con LES-E. LA elevación de prolactina con disminución de E2 y testosterona se han asociado con LES activo y pérdida fetal. En este sentido la elevación de AFP podría ser una respuesta biológica ante el reto inmunológico desencadenado durante la gestación en pacientes que tienen defectos profundos en la inmunoregulación como son las pacientes con AR y LES.

Una observación interesante es la regulación ascendente de la AFP que se demuestra a partir del segundo trimestre, siendo esto compatible con el riesgo demostrado de un incremento en la pérdida de productos a partir del segundo trimestre. Por lo que consideramos que la AFP podría desempeñar un papel protector durante la gestación en las pacientes con LES y AR.

En apoyo de esto, se ha encontrado recientemente una elevación inexplicable de AFP en pacientes con pérdida fetal y ACL positivos.^{30,31}

En conclusión, nuestro estudio sugiere que las pacientes con LES y AR durante el embarazo pueden tener elevación inexplicable de AFP. Esta elevación se asocia con actividad clínica de LES y remisión de la AR sugiriendo un papel protector de esta proteína fetal, un factor biológico sintetizado durante el embarazo. Serán necesarios estudios con mayor número de pacientes seguidos longitudinalmente para confirmar esta asociación clínica así como

su relación con aCL y otros factores predictores de pérdida fetal.

RESULTADOS

DATOS DEMOGRAFICOS

TABLA I

	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
	14 SANAS-E	16 LES-E	13 AR-E
EDAD	23 (18-30)	26.8 (19-34)*	30.1 (22-41)
PRIMIPARAS	8	8	3
MULTIPARAS	6	8	10

*DOSIS PROMEDIO DE PREDNISONA 12.5 mg/d

RESULTADOS

AFP (UI/ml)

TABLA II

	CONTROLES	LES-E	AR-E
1T	56.03 ± 38.1	56.4 ± 38.11	46.9 ± 38.1
2T	57 ± 38.1	122.9 ± 93.4*	64.7 ± 49.2
3T	89.9 ± 67.2	154.7 ± 103**	142.8 ± 72.3**

*p < 0.05, ** p < 0.01

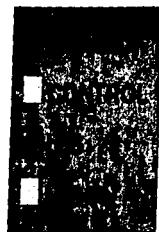
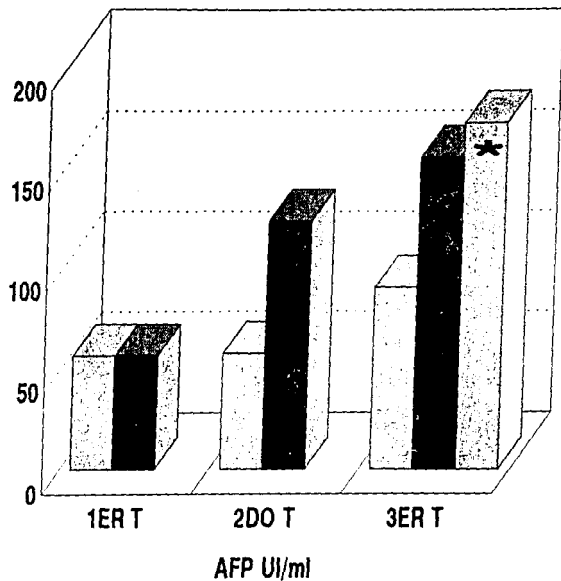
PACIENTES CON LES-E ACTIVAS

TABLA III

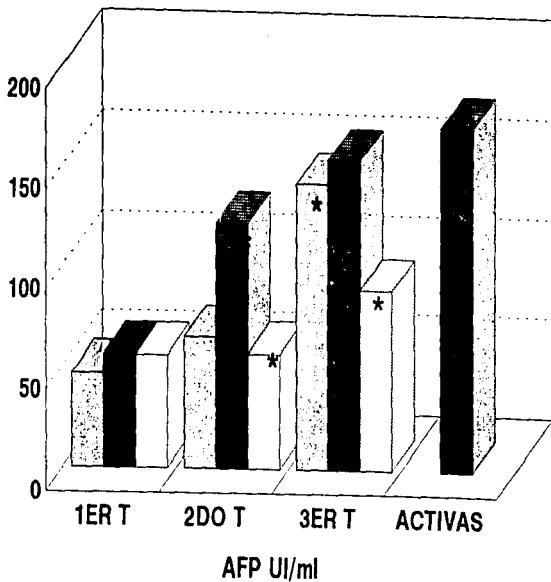
CASO	AFP UI/ml	GRADO DE ACTIVIDAD
1	≥ 300	2
2	≥ 300	2
3	125	1
4*	118	2
5	102	1
6	87	1
	$\wedge 172$	

*PERDIDA FETAL SEMANA 32

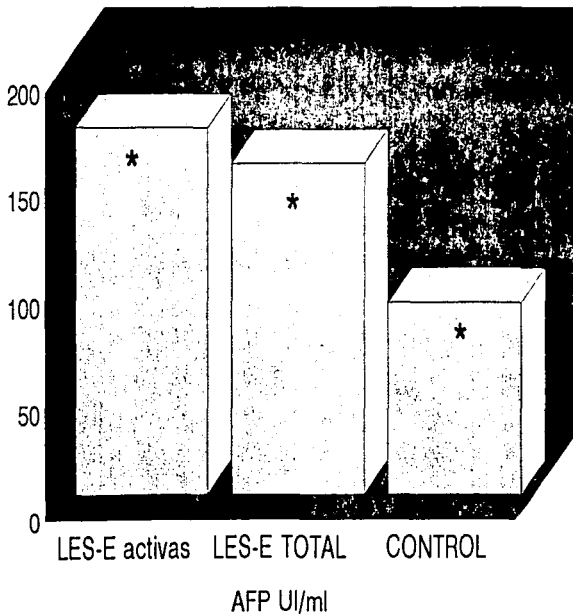
REGULACION ASCENDENTE



REGULACION ASCENDENTE



AFP EN LES-E ACTIVO



1. Perselin RH: The effect of pregnancy on Rheumatoid Arthritis. Bull Rheum Dis 1977;27:922-927.
2. Kitidrou RC, Mintz G: The mother in SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. Dubois' Lupus Erythematosus. Philadelphia, London: Lea & Febiger, 1993; p487-507.
3. Bruce B Feinberg and Bernard Gonik. General Precepts of the immunology of pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 1991;34:3-16.
4. Medawar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. Symp Soc Exp Biol 1953;7:320
5. Hench PS: The ameloriating effect of pregnancy on chronic atropnic (infectious rheumatoid) arthritis, fibrositis and intermitent hydrartrrosis. Proc Staf Meet Mayo Clinic 1938;13;161-166.
6. Ungar A, Kay A, Griffin JA, Panayi GS: Disease activity in rheumatoid arthritis during pregnancy. Br M J 1983;286; 750- 752.
7. Fraga A, Mintz G, Orozco J, et al: Sterility and fertility rates, fetal wastage and maternal morbidity in systemic lupus erythematosus. J rheumatol 1974;1:293.
8. Lockshin M D: Lupus Pregnancy. Clin Rheum Dis 1985;11:611.
9. Petri Michelle. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. Clin Rheum Dis. 1994;20:87-118.
10. Mintz G, Niz J, Gutierrez G, Garcia-Alonso A, Karcmer S: Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. J Rheumatol 1986;13:732.
11. Perselin RH. Inhibitors of inflammatory and immune response in pregnancy serum. Clin Rheum Dis. 1981;7:769-780.
12. Persellin RH, Rhodes J. Inhibition of human monocyte FC receptor and HLA DR antigen expression by pregnancy alpha-2-glycoprotein. Clin Exp Immunol. 1981;46:350-354.
13. Evans J, Stokes IM. Outcome of pregnancies associates with raised serum and normal amniotic fluid alphafetoprotein concnetrations. Br Med J. 1984;288:1494.
14. Silver RM, Draper ML, Byrne JLB, et al. Unexplained elevation of maternal serum alphafetoprotein in women with antiphospholipid antibodies: A harbinger of fetal death. Ostet

Gynecol. 1994;83:150-154.

15. aher JE, Davis RO, Goldenberg RL, et al. Unexplained elevation in maternal serum alphafetoprotein and subsequent fetal loss. *Obstet Gynecol.* 1994;83:138-141.
16. Exacerbation of Systemic Lupus Erythematosus during pregnancy, its relation with gestational serum factors. Fraga A, Jara LJ, Paniagua R, et al. *Arthritis Rheum.* 1987;30:S84.
17. Petri M, Chan A, Patel J, et al. Maternal alphafetoprotein in lupus pregnancy. (*Abst*) *Arthritis Rheum* 1993;36:A239.
18. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-324.
19. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271.
20. Barada FA Jr, Andrews BS, Davis JS IV, et al. Antibodies to Sm in patients with systemic lupus erythematosus: Correlation of Sm antibody titers with disease activity and other laboratory parameters. *Arthritis Rheum.* 1981;24:1236.
21. Jara LJ et al. *J Rheumatol* 1991;18:1201-5.
22. Ritchie DM, Boyle JA, Ce Innes JM, et al: Clinical studies with an anticular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1968;37:393.
23. Fries JF et al. Measurement of patients outcome in arthritis. *Arthritis Rheum,* 1980;23:146-52
24. Katz VL, Cheschier NC, Cefalo RC. Unexplained elevation of maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol Surv* 1990;45:719-26
25. American College of obstetricians and gynecologists. Alphafetoprotein. ACOG technical bulletin no. 154. Washington DC: American College of Obstetricians and gynecologists.
26. Katz VL, Cheschier NC, Cefalo RC. Unexplained elevations of maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol Surv* 1990;45:719-26.

27. Williams MA, Hickok DE, Zingheim RW et al. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels and midtrimester placental abnormalities in relation with subsequent adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1032-7.
28. Bernstein IM, Barth RA, Miller R et al. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein: Association with placental sonolucencies, fetomaternal hemorrhage, vaginal bleeding and pregnancy outcome in the absence of fetal anomalies. *Obstets Gynecol* 1992;79:71-4.
29. Torres JM, Labroda J, Naval J, et al. *Mol Immunol* 1989;26:851-57
30. Maher JI, Davis RO, Goldenberg RL, et al. Unexplained elevation of alpha-fetoprotein and subsequent fetal loss. *Obstet Gynecol* 1994;83,1:138-41.
31. Silver RM, Draper ML, Byrne JLB, et al. Unexplained elevations of maternal serum alpha-fetoprotein in women with antiphospholipid antibodies: A harbinger of fetal death. *Obstet Gynecol* 1994;83:150-5.