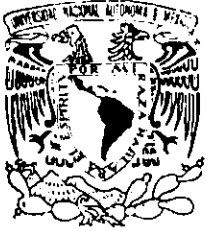


11244



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C M N. SIGLO XXI
DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA**

**“ANTECEDENTE DE ARTRITIS REUMATOIDE EN LOS FAMILIARES
DE PRIMER GRADO COMO FACTOR DE RIESGO PARA
DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA

PRESENTA:

DRA. BEATRIZ RAMIREZ GONZALEZ

**ASESOR: DR. FRANCISCO JAVIER JIMENEZ BALDERAS
MEDICO DE BASE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGIA DEL H.E. C.M.N. SIGLO XXI**



IMSS

MEXICO, D. F.

FEBRERO DEL 2000

277179



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



DR. NIELSH H. WACHER RODARTE
JEFE DE DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION.



DR. ANTONIO FRAGA MOURET
JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGIA
Y TITULAR DEL CURSO



DR. FRANCISCO JAVIER JIMENEZ BALDERAS
MEDICO DE BASE DE REUMATOLOGIA
Y ASESOR DE TESIS



DRA. BEATRIZ RAMIREZ GONZALEZ
RESIDENTE DEL 4º. AÑO
REUMATOLOGIA

**AGRADEZCO LA VALIOZA COLABORACION A
LOS MEDICOS DE BASE, JEFE DE SERVICIO
Y TODAS LAS PERSONAS QUE ME ABRIERON
LAS PUERTAS PARA LA OBTENCION DE DATOS.**

**A MI ALEJANDRITO, MOTIVACION Y FORTALEZA
PARA LA CULMINACION DE UNA META.**

**A MI ESPOSO ALEJANDRO POR SU AMOR,
CONFIANZA Y APOYO.**

**CON MUCHO CARIÑO
A MIS PADRES Y HERMANO, POR EL CONSTANTE
ESTIMULO Y MOTIVACION
POR TODA SU AYUDA MIL GRACIAS.**

INDICE

Introducción	1
Material y Métodos	5
Análisis Estadístico	6
Resultados	6
Figura 1	8
Figura 2	8
Tabla 1	9
Tabla 2	10
Tabla 3	10
Tabla 4	11
Tabla 5	11
Árboles genealógicos	12
Discusión	17
Bibliografía	21

ANTECEDENTE DE ARTRITIS REUMATOIDE EN LOS FAMILIARES DE PRIMER GRADO COMO FACTOR DE RIESGO PARA DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD.

Dra. Ramírez González Beatriz R4R, Dr. Jiménez Balderas Francisco Javier MBR., Dr. Camargo Coronel Adolfo MBR., Q.F.B. Aguilar García Angélica., Dr. Fraga Mouret Antonio. JSR, Hospital de Especialidades CMN SXXI.

Protocolo aceptado por el comité local de Investigación del H.E. CMN SIGLO XXI, el 4 de noviembre de 1998 Con el folio 192/98

INTRODUCCION:

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, sistémica y crónica que afecta las articulaciones diartroideas. La enfermedad se caracteriza por la inflamación persistente de la sinovial en las articulaciones periféricas. No obstante que el evento inicial que desencadena la respuesta inflamatoria es desconocida^{1,2}. El cuadro clínico tiene una gran variedad de expresiones entre las que podemos mencionar la forma poliarticular asimétrica y la monoarticular, así mismo por su evolución se considera como crónica o intermitente, por lo que se han tratado de realizar criterios de clasificación que apoyen el diagnóstico^{1,3}

La AR tiene una distribución amplia en el mundo y afecta a todos los grupos étnicos, y aunque la enfermedad puede presentarse a cualquier edad, se sabe que puede incrementarse conforme la edad avanza encontrando los picos de incidencia entre la 4ª y la 6ª década de la vida, siendo la prevalencia entre 2.5-3.1 veces más alta en el sexo femenino que el masculino³.

Se han sugerido que factores genéticos y ambientales pudieran controlar la extensión, la progresión y el patrón de respuesta inflamatoria^{1,2}. Dentro de los factores ambientales que juegan un posible papel en la etiología de la AR se encuentran los agentes infecciosos virales y/o bacterianos como virus de Epstein Bar, virus de la rubéola, parvovirus, mycoplasma y *Borrelia Burdogferi*^{2,3,7,17}, además se ha mencionado la asociación con la exposición a tóxicos, con el factor hormonal y el patrón hereditario^{3,5,7}.

La mayor frecuencia de la enfermedad en la mujer ha orientado las investigaciones hacia el posible efecto de las hormonas sexuales sobre la AR, habiéndose reportado un efecto modulador de la inflamación en pacientes que han recibido anticonceptivos orales y terapia de reemplazo con estrógenos. La mayor frecuencia de casos de AR se ha asociado con la menarca, fertilidad, y paridad así como disminución de la actividad inflamatoria durante el embarazo^{3,5,7}.

En los pacientes con AR se puede identificar la presencia de la enfermedad en alguno de sus familiares más frecuentemente que en aquellos sin AR¹⁶. En algunos estudios se ha encontrado que el patrón hereditario tiene un carácter recesivo simple y no dominante siendo

el factor fuertemente asociado el sexo femenino y la secuencia del epítopo DRB, sin embargo algunos hombres tienen la secuencia del epítopo sin que sea suficiente para desarrollar la AR. Se ha estimado que los familiares de primer grado de un paciente con AR tienen el doble riesgo de presentar la enfermedad sobre la población en general.¹ Estudios de gemelos monocigotos muestran un rango de concordancia del 15 al 30% la cual es aproximadamente 4 veces más grande que en los gemelos dicigotos sugiriendo que un gen es importante en la susceptibilidad.⁴ Uno de estos factores genéticos se encuentra en el complejo de histocompatibilidad en el cromosoma 6.^{1,2}

El Factor Reumatoide es una inmunoglobulina antiinmunoglobulina habitualmente a una IgG. Este autoanticuerpo reconoce diferentes epítopes de IgG y se asocia con enfermedad severa y extra-articular. Es producido por las células B y se presenta en el 80% de los pacientes que desarrollan la AR del adulto.

La presencia de IgM-FR en la AR es el único indicador serológico incluido en los criterios de enfermedad de la ACR. Este se detecta en el 75 a 80% de los pacientes con AR sin embargo también lo encontramos en otras condiciones de hiperactividad de células B como infecciones, enfermedades autoinmunes, hiperglobulinemias, enfermedades linfoproliferativas de células B y en la edad avanzada.³ Los métodos para medición clásicamente son por aglutinación de los cuales el más sensible para IgM-FR es por fijación de látex el cual usa partículas con agregación humana IgG las cuales son visiblemente aglutinadas por IgM-FR, los títulos de dilución altos causan aglutinación y títulos mayores a 1:80 son considerados como positivos.³

Dentro de las pruebas que se utilizan para detectarlos en el suero encontramos la prueba de hemaglutinación de Waaler Rose Ragan (SSCAT) con una sensibilidad de 60% la prueba de Latex de Singer y Plotz en la que se reporta una sensibilidad del 71% y la reacción de inhibición de Ziff con sensibilidad superior al 90% de positividad de los casos. La técnica de nefelometría por láser ha mejorado la cuantificación y confiabilidad en la detección del FR con una especificidad y sensibilidad hasta del 90-95%¹⁴. Estudios de genética encaminados a buscar si la presencia del Factor Reumatoide se asocia a alguno de los antígenos de histocompatibilidad han documentado una alta asociación con el HLA DR4 similar a la de los pacientes caucásicos a diferencia de los seronegativos⁴.

En un estudio realizado por Ruiz Morales et al, en 35 pacientes mexicanos con AR encontraron que el 13.5% fueron FR negativo y 32 (86.5%) FR positivo. En este estudio se concluyó que la producción de FR se asoció en los pacientes con DRB1, sugiriendo una marcada influencia del locus HLA DR en la producción de factor reumatoide¹⁹. Así mismo en el estudio de Zuñiga et al, en el cuál estudiaron pacientes con AR y LES encontraron asociación con el HLA DR4 en la población mexicana²⁰.

Los resultados en algunos estudios han encontrado que familiares de primer grado de pacientes con AR es más frecuente que presenten la enfermedad; que en aquellos sin antecedentes de la misma, y la probable asociación genética, al parecer es por un patrón recesivo simple y no dominante, y que el factor esté fuertemente asociado es el sexo femenino⁷.

En nuestro medio hasta el momento desconocemos de estudios que incluyan varias familias con hijos con AR. Un estudio de una familia que incluyó a 4 hijas con AR¹ y otros más donde investigaron a una serie de 35 masculinos²; sin encontrar estudios familiares de casos y controles que incluyeran transmisión del FR, por lo que el objetivo de nuestro estudio fue determinar por que vía (materna o paterna) se hereda el FR, si el orden del nacimiento de los hijos y la edad materna al nacimiento se relaciona con el desarrollo de la AR en los hijos.

MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, clínico y descriptivo de octubre de 1998 a octubre de 1999, en el cual se entrevistaron a todos los pacientes con Artritis Reumatoide (AR) de la consulta externa del Departamento de Reumatología del HE de CMN SXXI, buscándoles presencia de un familiar o más con AR. Se incluyeron aquellos pacientes que tuvieran un familiar de primera grado con la misma enfermedad o sugestiva de ella. Una vez que se les explicó detalladamente en que consistía el estudio, previa firma de la carta de consentimiento informado, se citaron junto con sus familiares para interrogatorio y exploración física completa. En aquellos que cumplieron con los criterios clínicos del ACR se procedió a tomar 3 ml de sangre venosa del pliegue del codo para determinar la presencia del FR y se les tomó una radiografía de manos AP y oblicuas para corroborar diagnóstico de AR. Otras enfermedades autoinmunes, infecciosas, degenerativas, que no cumplieran con los criterios del ACR para AR o que no desearan participar en el estudio fueron datos de exclusión en el grupo de familiares sanos. Se procedió a realizar un árbol genealógico por familia, el cual incluyó edad, sexo, edad materna al nacimiento, estado de salud y orden de

En nuestro medio hasta el momento desconocemos de estudios que incluyan varias familias con hijos con AR. Un estudio de una familia que incluyó a 4 hijas con AR¹ y otros más donde investigaron a una serie de 35 masculinos²; sin encontrar estudios familiares acasos y controles que incluyeran transmisión del FR, por lo que el objetivo de nuestro estudio fue determinar por que vía (materna o paterna) se hereda el FR, si el orden del nacimiento de los hijos y la edad materna al nacimiento se relaciona con el desarrollo de la AR en los hijos.

MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, clínico y descriptivo de octubre de 1998 a octubre de 1999, en el cual se entrevistaron a todos los pacientes con Artritis Reumatoide (AR) de la consulta externa del Departamento de Reumatología del IIE de CMN SXXI, buscándoles presencia de un familiar o más con AR. Se incluyeron aquellos pacientes que tuvieran un familiar de primera grado con la misma enfermedad o sugestiva de ella. Una vez que se les explico detalladamente en que consistia el estudio, previa firma de la carta de consentimiento informado, se citaron junto con sus familiares para interrogatorio y exploración física completa. En aquellos que cumplieron con los criterios clínicos del ACR se procedió a tomar 3 ml de sangre venosa del pliegue del codo para determinar la presencia del FR y se les tomo una radiografía de manos AP y oblicuas para corroborar diagnóstico de AR. Otras enfermedades autoinmunes, infecciosas, degenerativas, que no cumplieran con los criterios del ACR para AR o que no desearan participar en el estudio fueron datos de exclusión en el grupo de familiares sanos. Se Procedió a realizar un árbol genealógico por familia el cual incluyó edad, sexo, edad materna al nacimiento, estado de salud y orden de

nacimiento, con el objeto de determinar si estos hallazgos eran iguales o diferentes de la población en general. Se incluyeron en el estudio a una población sana de la misma edad y sexo quienes no tuvieran AR, solo dos de las pacientes controles presentaron madres con osteoartrosis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO : Se utilizó la prueba estadística de X^2 con corrección de Yates para determinar las diferencias entre el número de hijos a las diferentes edades maternas y el desarrollo de AR en ellos. Valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados significativos.

RESULTADOS:

De 518 pacientes con AR. 27 tuvieron datos sugestivos de artritis. Se excluyeron 12 familias en virtud de que los síntomas articulares de sus familiares correspondieron a osteoartrosis, fibromialgia u otra enfermedad diferente a AR. 4 familias no se incluyeron en el estudio ya que sus familiares no aceptaron participar en el estudio, sin poder corroborar el diagnóstico de AR en ellos. De tal manera que se estudiaron un total de 11 familias que cumplieron con los criterios de clasificación del ACR para AR.

La tabla 1; muestra los datos de las 11 familias con un total de 77 hijos de los cuales 19 que corresponde al 24.6% presentaron AR Vs 75.3% de hijos sanos. En esta tabla podemos observar los datos de los hijos y de las madres con AR.

nacimiento, con el objeto de determinar si estos hallazgos eran iguales o diferentes de la población en general. Se incluyeron en el estudio a una población sana de la misma edad y sexo quienes no tuvieran AR, solo dos de las pacientes controles presentaron madres con osteoartritis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO : Se utilizó la prueba estadística de X^2 con corrección de Yates para determinar las diferencias entre el número de hijos a las diferentes edades maternas y el desarrollo de AR en ellos. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados significativos.

RESULTADOS:

De 518 pacientes con AR 27 tuvieron datos sugestivos de artritis. Se excluyeron 12 familias en virtud de que los síntomas articulares de sus familiares correspondieron a osteoartritis, fibromialgia u otra enfermedad diferente a AR. 4 familias no se incluyeron en el estudio ya que sus familiares no aceptaron participar en el estudio; sin poder corroborar el diagnóstico de AR en ellos. De tal manera que se estudiaron un total de 11 familias que cumplieron con los criterios de clasificación del ACR para AR.

La tabla 1, muestra los datos de las 11 familias con un total de 77 hijos de los cuales 19 que corresponde al 24.6% presentaron AR Vs 75.3% de hijos sanos. En esta tabla podemos observar los datos de los hijos y de las madres con AR.

nacimiento, con el objeto de determinar si estos hallazgos eran iguales o diferentes de la población en general. Se incluyeron en el estudio a una población sana de la misma edad y sexo quienes no tuvieran AR. solo dos de las pacientes controles presentaron madres con osteoartritis

ANALISIS ESTADISTICO : Se utilizó la prueba estadística de X^2 con corrección de Yates para determinar las diferencias entre el número de hijos a las diferentes edades maternas y el desarrollo de AR en ellos. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados significativos.

RESULTADOS:

De 518 pacientes con AR 27 tuvieron datos sugestivos de artritis. Se excluyeron 12 familias en virtud de que los síntomas articulares de sus familiares correspondieron a osteoartritis, fibromialgia u otra enfermedad diferente a AR. 4 familias no se incluyeron en el estudio ya que sus familiares no aceptaron participar en el estudio, sin poder corroborar el diagnóstico de AR en ellos. De tal manera que se estudiaron un total de 11 familias que cumplieron con los criterios de clasificación del ACR para AR.

La tabla 1, muestra los datos de las 11 familias con un total de 77 hijos de los cuales 19 que corresponde al 24.6% presentaron AR. Vs 75.3% de hijos sanos. En esta tabla podemos observar los datos de los hijos y de las madres con AR.

De las 11 familias se encontraron 4 madres (36.3%) vivas con FR positivo. 4 madres y 1 padre finado con diagnóstico de certeza por reumatólogo certificado. 1 familia con padres sanos y 1 madre con FR negativo. El total de madres con AR fue de 72.7%. Las madres presentaron un 80% de positividad para FR, con rangos de 226 hasta >2460, y solo una paciente con FR<20 con diagnóstico de certeza para AR.

El 90% de los esposos fueron sanos y solo 1 finado (10%) padeció de AR.

De las 11 familias el total de hijos afectados con AR fueron 19 (57.8% fueron mujeres vs 42.1% varones), 9 de 11 mujeres hijas fueron FR + y 7 de 8 varones hijos también presentaron seropositividad. En cuanto al porcentaje total de FR en los hijos con AR tenemos que un 15.7% presentó seronegatividad y un 84.2% títulos positivos. Ver tabla 1 y gráfica 3. Los títulos de FR presentaron rangos de 28.4 hasta > 2460.

La tabla 2 muestra una distribución de hijos con AR más frecuente si nacieron antes de los 20 años de edad materna (45.4%) y entre los 26-30 años (44.5%), con una $X^2 = 13.5$, y una $p = 0.022$.

La tabla 3 muestra el porcentaje de sexos de los hijos de acuerdo a la edad materna mayor o menor de 30 años. En cuanto al total de hijos con AR y sanos en ambos sexos no encontramos una p significativa ($p > 0.5$); sin embargo al hacer el análisis estadístico del total de pacientes con AR de acuerdo al sexo encontramos que hubo un porcentaje mayor en las mujeres 42.1% y en varones 23% cuando la gestación fue en mamas menores de 30 años, mientras que disminuyó posterior a los 30 años con una $P = 0.022$.

En la tabla 4, observamos que los hijos de la tercera gestación presentaron un riesgo bajo para desarrollar AR a diferencia del resto de las gestaciones ($P < 0.011$).

Los controles lo integraron 7 femeninas (63.6%) y 4 (36.3%) masculinos con rangos de edad de 22 a 52 años, de estos el 90% presentó FR negativo y solo 1 paciente (10%) con FR positivo. El análisis estadístico de pacientes con AR FR +/- Vs. Controles FR +/- encontramos una p 0.0005. Ver tabla 5

Figura 1
Porcentaje de Hijos con AR

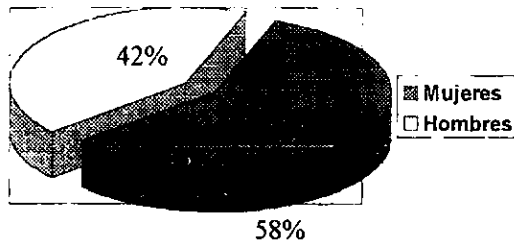


Figura 2
Resultado de FR en hijos

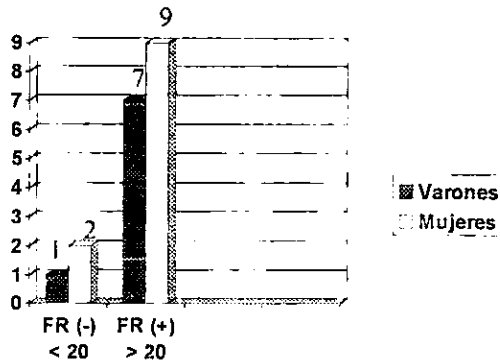


Tabla 1.

DATOS GENERALES DE LAS FAMILIAS CON AR

F. AM.	Total de Hijos	No. Hijo	EDAD	SEXO	EDAD MATERNA	RX	FR	EDO. SALUD MADRE
1	13	3	64	F	20	Osteopenia	105	Finada con dx AR
		5	57	F	27	Erosiones	<20	
		9	53	M	31	Osteopenia	<20	
2	8	1	42	M	17	Osteopenia	30.5	Finada con dx de AR
		6	40	F	29	Osteopenia	<20	
3	3	2	33	F	29	Osteopenia	28.4	Viva . 62 a. FR<20, RX erosiones
4	6	2	46	M	33	Erosiones	>2460	Padre finado con dx AR
		4	40	F	39	Osteopenia	>2460	
5	12	5	54	F	28	Erosiones	531	finada con dx AR
		6	52	F	30	Erosiones	384	
6	5	1	51	M	20	Anquilosis	230	Viva . 76 a. FR 226, RX erosiones
		5	43	M	28	Erosiones	189	
7	4	2	42	F	28	Erosiones	567	Viva 86 a. FR 267, RX osteopenia
8	10	4	32	F	30	Erosiones	130	Viva 62 a. FR 2460, RX erosiones
9	9	8	61	F	39	Anquilosis	224	Finada con dx AR
		9	56	M	44	Anquilosis	225	
10	5	2	34	M	20	Osteopenia	252	Ambos padres vivos y sanos
		5	39	M	25	Osteopenia	317	
11	2	1	35	F	19	Erosiones	385	Viva 50 a. FR 387, RX erosiones

Tabla 2.
EDAD DE GESTACION MATERNA

Padre- Madre	20 años		21-25 años		26-30 años		31-35 años		36-40 años		41 años	
	AR	SANOS	AR	SANOS	AR	SANOS	AR	SANOS	AR	SANOS	AR	SANOS
AR - FR	11		16		18		14		14		4	
n	5	6	1	15	8	10	2	12	2	12	1	3
(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
%	45.4	54.5	6.25	93.7	44.4	55.5	14.2	85.7	14.2	85.7	25	75
Análisis estadístico	X ² = 5.6 p = 0.01 OR = 18 IC = 1.7-188.2				X ² = 45 p = 0.03 OR = 1.5 IC = 0.3-6.7							

Análisis estadístico de pacientes con AR vs sanos encontramos. X² = 13.5 P = 0.022

* resultado de la comparación de las edades gestacionales < 20 Vs el resto de las edades

** resultado de la comparación de las edades gestacionales de 26-30 años Vs el resto de las edades

Tabla 3.

EDAD MATERNA A LA GESTACION

SEXO	< 30 AÑOS				> 31 AÑOS				Análisis estadístico
	Femenino		Masculino		Femenino		Masculino		
	AR	SANOS	AR	SANOS	AR	SANOS	AR	SANOS	
TOTAL	19		26		14		18		
n	9	10	5	21	2	12	3	15	
%	47.3	52.6	19.2		14.2	85.7	16.6	83.3	
AR/S	AR / Sanos				AR / Sanos				X ² = 4.7, p=0.022
n	14 / 31				5 / 27				IC = 1.26-29.3 (95%) OR = 6.0
SEXO	FEMENINO / MASCULINO								X ² = 0.3, p=0.5
	AR / S		AR / S		AR / S		AR / S		OR = 1.5, IC: 0.5-4.4
n	11		22		8		36		95%

AR: Artritis reumatoide. S. Sano. F: Femenino, M: Masculino. Análisis estadístico X² corrección de Yates

Tabla 4.

No. DE GESTACION EN PAC. CON AR

No Gesta	1	2	3	4	5	6	7	8	9
X'	2.272	0.818	6.400	2.778	0.000	0.667	1.800	1.800	0.000
df	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Significancia	0.132	0.366	0.011	0.096	1.000	0.414	0.180	0.180	1.000

En esta tabla observamos que los hijos que nacieron durante la 3ª gestación, presentaron menor riesgo para desarrollar AR

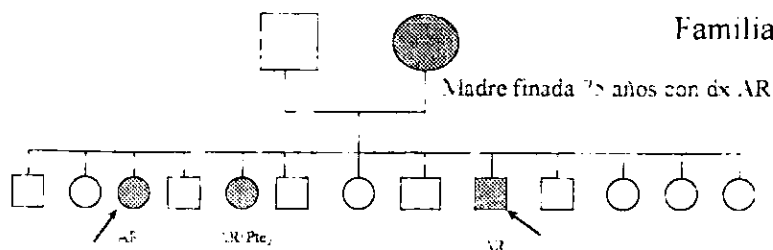
Tabla 5.

PACIENTES CON AR VS CONTROLES

	p	OR	IC 95%
Pacientes FR +/- Vs controles FR +/-	0.0005	48	4.3-532.6

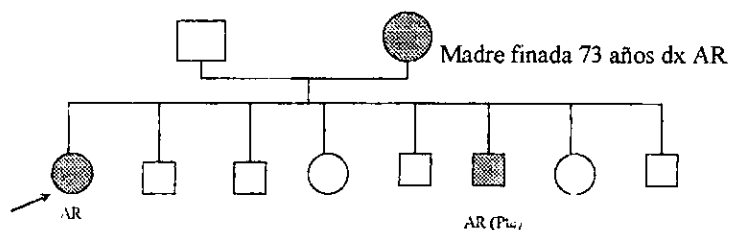
X^2 corrección de Yates

Familia 1



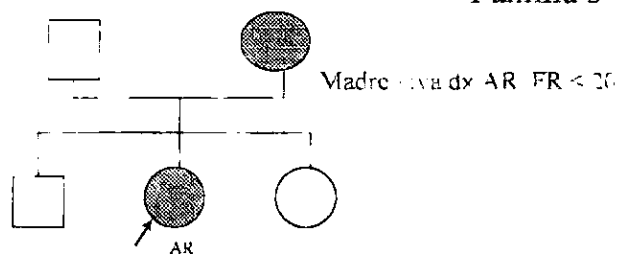
No Hijo	Edad	Sexo	Dx	Edad Materna	FR
1	66	M	sano	18	
2	finada	F	3 meses	19	
3	64	F	PB AR	20	105
4	Finada	M	4 meses	25	
5	57	F	AR (Paciente)	27	<20
6	Finadao	M	recién nacido	28	
7	55	F	Insf. Venosa	29	
8	54	M	sano	30	
9	53	M	AR/CCL	31	<20
10	51	M	sano	33	
11	49	F	sana	34	
12	48	F	sana	35	
13	46	F	sana	36	

Familia 2



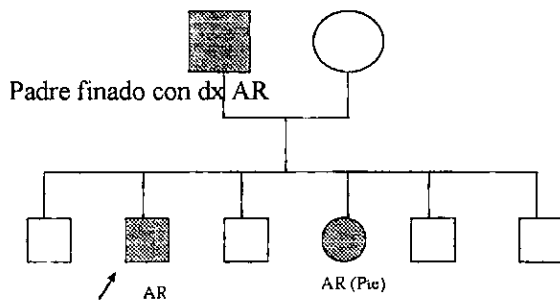
No hijo	Edad	Sexo	Dx	Edad Materna	FR
1	52	F	AR	17	30.5
2	49	M	Sano	20	
3	46	M	Sano	23	
4	44	F	DMII	25	
5	Finado	M	RN	28	
6	40	M	AR (paciente)	29	<20
7	47	F	Sano Gemelo	36	
8	47	M	Sano Gemelo	36	

Familia 3



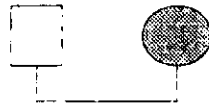
No. Hijo	Edad	Sexo	Dx	Edad Materna	FR
1	35	M	Sano	27	
2	33	F	AR	29	28.4
3	30	F	Sano	32	

Familia 4

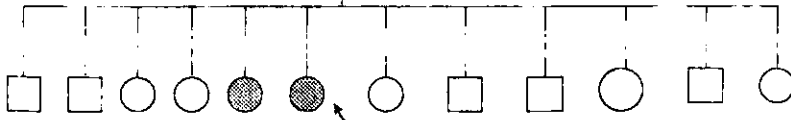


No Hijo	Edad	Sexo	Dx	Edad Materna	FR
1	54	M	DMII	25	
2	46	M	AR- Hiperuricemia	33	>2460
3	42	M	IAM	37	
4	40	F	AR-	39	>2460
5	35	M	Sano	44	
6	34	M	Sano	45	

Familia 5

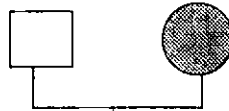
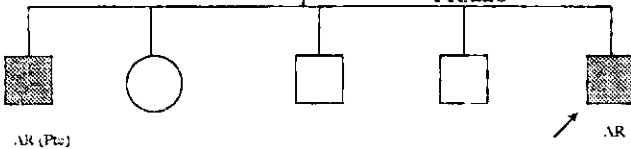


Madre finada 68 años con dx AR



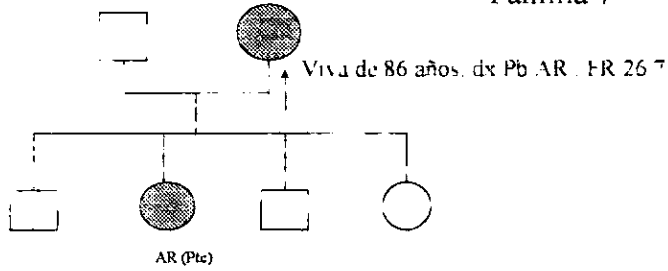
No Hijo	Edad	Sexo	Dx	Edad Materna	FR
1	62	M	-	20	
2	60	M	-	22	
3	Finada	F	RN	24	
4	56	F	-	26	
5	54	F	AR (Pte)	28	531
6	52	F	AR	30	384
7	Finada	F	R.N.	32	
8	48	M	-	34	
9	Finado	M	RN	36	
10	44	F	-	38	
11	42	M	-	40	
12	49	F	Valv. cardiaca	42	

Familia 6

Madre viva de 79 años con dx AR,
FR 226

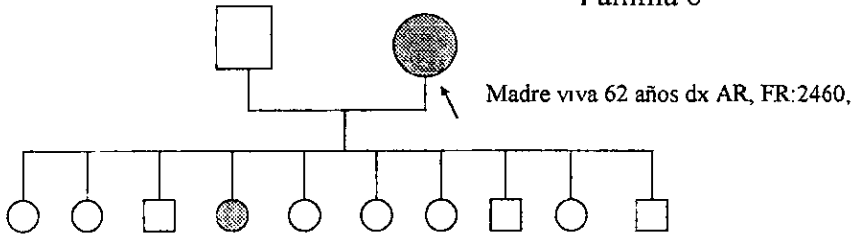
No Hijo	Edad	Sexo	Dx	Edad Materna	FR
1	51	M	AR (paciente)	20	230
2	49	F	Sana	22	
3	47	M	Sano	24	
4	44	M	Sano	27	
5	43	M	AR	28	189

Familia 7



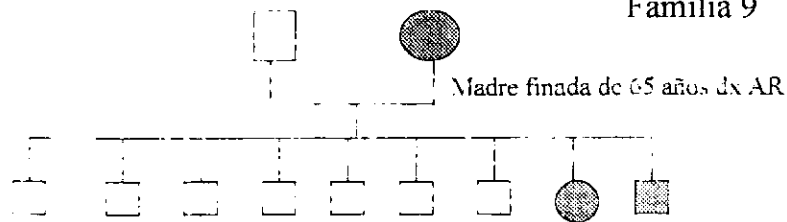
No Hijo	Edad	Sexo	Dx	Edad Materna	FR
1	45	M	Sano	25	
2	42	F	AR	28	567
3	40	M	Sano	30	
4	38	F	Sana	32	

Familia 8



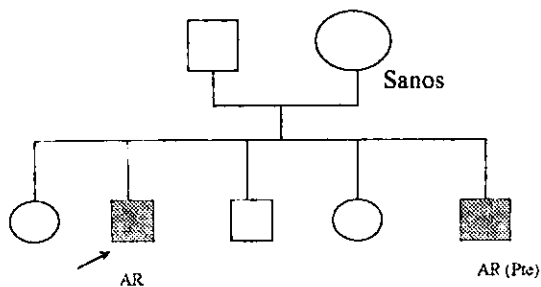
No Hijo	Edad	Sexo	Dx	Edad Materna	FR
1	38	F	Sana	24	
2	36	F	Sana	26	
3	34	M	Sana	28	
4	32	F	AR	30	130
5	31	F	Sana	32	
6	30	F	Sana	33	
7	27	F	sana	37	
8	26	M	Sana	38	
9	25	F	Sana	39	
10	24	M	Sana	40	

Familia 9



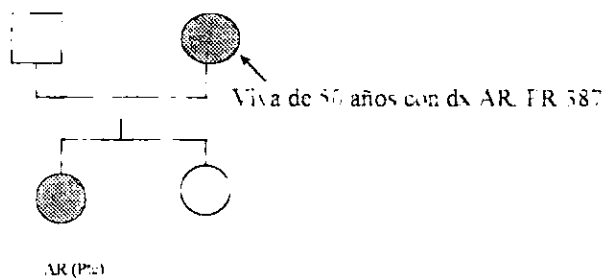
No Hijo	Edad	Sexo	Dx	Edad Materna	FR
1	78	M	Sano	18	
2	74	M	Sano	22	
3	72	M	Sano	24	
4	69	M	Enf Pulmonar	31	
5	67	M	Sano	33	
6	65	M	Sano	35	
7	63	M	Sano	37	
8	61	F	AR (paciente)	39	224
9	56	M	AR	44	225

Familia 10



No Hijo	Edad	Sexo	Dx	Edad Materna	FR
1	37	F	Sana	17	
2	34	M	AR	20	252
3	32	M	Sano	22	
4	30	F	Sana	24	
5	29	M	AR (paciente)	25	317

Familia 11



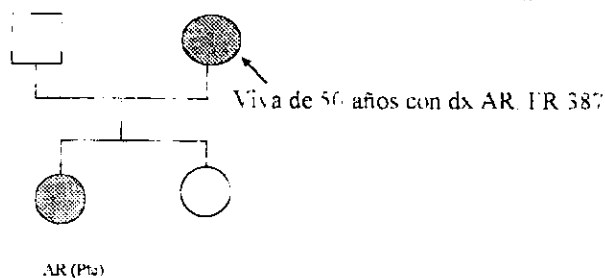
No Hijo	Edad	Sexo	Dx	Edad Materna	FR
1	35	F	AR	19	385
2	32	F	Sana	22	

DISCUSION

Nuestro estudio efectuado en familiares mestizos mexicanos (mezcla de Español y amerindio), mostró una similar frecuencia de AR en los hijos de mujeres con AR² y esta no tuvo un predominio en ningún sexo lo que difiere de otras publicaciones^{2,18,19,3}. Esto pudo deberse a que 4 familias con hijos del sexo femenino con AR declinaron en participar en el estudio por lo que no fueron tomadas en cuenta; si se hubiesen incluido el porcentaje de hijos del sexo femenino se elevaría hasta un 71% cifras similares a las previas reportadas.

En nuestro estudio cuando se analizó la edad materna de nacimiento y su relación con la aparición de la AR en sus hijos (as) hubo predominio del 47.9% los hijos del sexo femenino

Familia 11



No Hijo	Edad	Sexo	Dx	Edad Materna	FR
1	35	F	AR	19	385
2	32	F	Sana	22	

DISCUSION

Nuestro estudio efectuado en familiares mestizos mexicanos (mezcla de Español y amerindio), mostró una similar frecuencia de AR en los hijos de mujeres con AR² y esta no tuvo un predominio en ningún sexo lo que difiere de otras publicaciones^{7,18,19}. Esto pudo deberse a que 4 familias con hijos del sexo femenino con AR declinaron en participar en el estudio por lo que no fueron tomadas en cuenta; si se hubiesen incluido el porcentaje de hijos del sexo femenino se elevaría hasta un 71% cifras similares a las previas reportadas.

En nuestro estudio cuando se analizó la edad materna de nacimiento y su relación con la aparición de la AR en sus hijos (as) hubo predominio del 47.9% los hijos del sexo femenino

vs 19.2% de AR en los varones cuando la edad de gestación de la madre fue antes de los 30 años. Estas edades son las más prolíficas en la población en general.

El total de las madres con AR fue de 72.7%, porcentaje similar en otros estudios^{3,14}. El no haber podido detectar el FR en 5 padres de estas familias por fallecimiento deja una interrogante en cuanto a la positividad o no del FR en ellos. Nuestro porcentaje de madres con FR confirma lo que se ha reportado en otros estudios^{3,7,9,14}, en el que la madre tiene mayor susceptibilidad para desarrollar AR en los hijos.

Cabe mencionar que en la mayoría de los estudios de pacientes con AR se han asociado con el complejo principal de histocompatibilidad HLA DR4^{3,7,9,15}. En varios estudios incluido uno realizado en población mestiza mexicana^{19,20} encontraron asociación del FR con la presencia de HLA DR4 subtipos *0401, *0404 y *0405.

Estudios efectuados en diferentes grupos étnicos soportan el concepto que el alelo HLA DRB1 se encuentran en pacientes con AR los alelos asociados a la enfermedad incluyen HLA-DRB1*0401, *0404, *0408 y *0101 en la población blanca, HLA DRB1 *0405 (DR4, DW15) en la población japonesa³ hasta en un 71%, HLA-DRB1*0405 en la población asiática; en españoles se ha encontrado asociación con HLA DR4, DR1 y DR10. En el estudio realizado por Taneja et al; en 44 familias del norte de Asia con afección de uno o más familiares con AR, encontraron una asociación con HLA DR4 y DR3 con otras enfermedades autoinmunes como LES, tiroiditis autoinmune, síndrome de Sjogren, psoriasis

y polimiositis entre otras ¹⁵. HLA-DRB1*1402 en la población india y HLA-DRB1*10 en la población Griega ¹⁵

Los avances tecnológicos en la biología molecular han sido parte esencial del progreso inmunogenético en la susceptibilidad genética específica de la AR. El DR4 incluye dos subtipos conocidos a partir de estudios inmunológicos conocidos asociados a AR el DW4 y el DW14. El HLA DR4 asociado a la susceptibilidad de genes en la población blanca son Dw4 (DRB1*0401) y DW14 (BRB1*0404) ⁶ Existen estudios en lo que asocian los haplotipos HLA DRB1 con agresividad de la enfermedad lo cual se ha evidenciado en placas radiológicas, índice de Ritchie y HAQ ^{13,14}

En la población mexicana se ha reportado asociación con el HLA DR4 en un 14% ^{1,7,8,12}. En otro estudio se reportó una familia afectada con AR en donde las 4 mujeres padecían la enfermedad; en ellas el haplotipo estrechamente asociado fue el HLA1, B5, DR4, DRB1, DQ3 y DRW53 ¹⁷ En el estudio realizado por Jaimes et al en 35 pacientes del sexo masculino del Hospital 20 de Noviembre del ISSSTE encontraron una asociación con antígenos de histocompatibilidad clase II: DR5 en 25%, DR4 en 15%, DR3 y DR7 en 13.3% respectivamente ¹⁸.

La frecuencia de AR familiar en nuestro estudio fue de 2.12% menor que lo reportado en EA (35%). LES y otras enfermedades reumáticas, donde el factor hereditario se sabe es el responsable para el desarrollo de la enfermedad.

El haber tenido familias con antecedentes maternos de AR con FR⁺ e hijos con AR discordantes para el FR sugiere que otros genes son responsables del desarrollo de la AR seronegativa en un hijo (a) injertada en una familia con AR seropositiva. Esto sugeriría a su vez la posibilidad de que el individuo produjera FR como la consecuencia de la interacción de varios genes (poligénica).

En otros estudios de población con AR y HLA DR4 como son blanco americanos con una frecuencia de 3.8%, blanco-español 1.8%, mexicano 14.4%, Indios 2.3%, Japoneses 2.9% y negro americanos 5.1%³⁷. Los resultados de FR⁺ en 16/77 hijos muestra porcentaje similar al reportado previamente; por lo que este resultado sale del patrón esperado 2.35% que resultaría del orden de frecuencia del DR4 en blanco español y del japonés dividido entre 2. No tenemos explicación para este resultado.

No encontramos estudios que nos permitan comparar nuestros resultados obtenidos en cuanto al orden de nacimiento y edad gestacional. Si se sabe que existe una alta asociación entre el desarrollo de FR y los diferentes subtipos de HLA DR4, es posible deducir que en nuestras familias la transmisión de factores genéticos de madre a hijo fueran las responsables de que el orden del nacimiento y la edad gestacional en mujeres jóvenes intervengan en una variable distribución de genes a cada hijo en particular que predispongan a unos y protejan a otros de padecer la enfermedad. Cabe mencionar que existen estudios con otras enfermedades como EA en donde no se ha observado la asociación con la edad gestacional, sin embargo en un estudio realizado en el departamento de Reumatología se encontró un

patrón hereditario asociado con HLA-B27 durante gestaciones tempranas (hechos no publicados)

A partir de este estudio será necesario iniciar estudios donde se investigue la asociación del DR4 y el FR en familias, que nos permita confirmar nuestros hallazgos y definir si el DR4 también tiene una distribución variable de la madre al hijo para el desarrollo de la AR

BIBLIOGRAFIA

1. Goronzy JJ et al, **Rheumatoid arthritis. A epidemiology pathology and pathogenesis** In Primer On Rheumatic Disease 11th Klippel Editor Foundation Atlanta Ga 1998 no 155-173
2. Koumantaki Y, Giziaki E, Linos A, Kontomerkos A, Kaklamanis P, Viopoulou et al: **FAMILY HISTORY AS RISK FACTOR FOR RHEUMATOID ARTHRITIS: A CASE-CONTROL STUDY** The Journal of Rheumatology 1997;24 (8), 1522-1526
3. Ravinder N Maini and Nathan J Zvaifler: **Genetic Factor**, Klippel 1998 p 5 : 2-4
4. Balcells Alfonso: **LA CLINICA Y EL LABORATORIO**, Masson , 16th , 1995 pp :207-208
5. Kelley et al : **Textbook of Rheumatology**, 5th, USA 1997, pp : 898-945.
6. S. Alarcon Graciela: **EPIDEMIOLOGY OF RHEUMATOID ARTHRITIS**, Rheumatic Disease Clinics of North America 1995, Vol 21, (3) 589-599
7. Ollier W. and Thomson W.: **POPULATION GENETICS OF RHEUMATOID ARTHRITIS**, Rheumatic Disease Clinics of North America 1992, Vol 18, (3) 741-754
8. Winchester R, Dwyer E and Rose S: **THE GENETIC BASIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS**, Rheumatic Disease Clinics of North America 1992, Vol 18, (3) 761-780
9. Wolde TS, Breedveld FC, De Vries RR et al : **INFLUENCE OF NON-INHERITED MATERNAL HLA ANTIGENS ON OCCURENCE OF RHEUMATOID ARTHRITIS**. Lancet 1993 , 341 : 200-202.
10. Corenlia MW, Hicok K, Conn I D et al : **THE INFLUENCE OF HLA-DRB1 GENES ON DISEASE SEVERITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS**. Annals of internal Medicine 1992, 117 :801-806.
11. Nepom T and Nepon B.: **PREDICTION OF SUSCEPTIBILITY TO RHEUMATOID ARTHRITIS BY HUMAN LEUCOCYTE ANTIGEN GENOTYPING**. Rheumatic Disease Clinics of North America 1992, Vol 18, (3) 761-78, Klippel 1998, 5:7.1-7.12
12. Gregersen P, Silver J, And Winchester R: **THE SHARED EPITOPE HYPOTHESIS**, Arthritis Rheum 1987, 30(11): 1205-1213
13. Seidl C., Koch U., Buhleier T., Moller B., Wigand R., Markert E, et al **ASSOCIATION OF QR/KRAA POSITIVE HLA-DRB1 ALLELES WITH**

DISEASE PROGRESSION IN EARLY ACTIVE AND SEVERE RHEUMATOID ARTHRITIS. J. Rheumatol 1999;26:773-6

14. Meyer Joana, Evans T., Small R., Redford T., Han J Singh , et al: **HLA DRB1 GENOTYPE INFLUENCES RISK FOR AND SEVERITY OF RHEUMATOID ARTHRITIS. J Rheumatol 1999;26:1024-34**
15. Taneja V., Singh R.m Malaviya A. And C and Mehra N.K.: **OCCURRENCE OF AUTOIMMUNE DISEASES AND RELATIONSHIP OF AUTOANTIBODY EXPRESSION WITH HLA PHENOTYPES IN MULTICASE RHEUMATOID ARTHRITIS FAMILIES. Scand J Rheumatol 1993;22:152-7**
16. Kent K., Venglish C., Lynn A., Whitley D., Young E, et al: **AGE, AND THE FAMILIAL RISK OF RHEUMATOID ARTHRITIS , Am J Epidemiol 1996;144:15-24.**
17. Jaimes J., Yamamoto J., Alarcon V., Zuñiga J and Granados J.: **ARTRITIS REUMATOIDE DE CASOS MULTIPLES : ESTUDIO DE UNA FAMILIA MEXICANA. Rev Mex Reumat 1996;11:129-31**
18. Jaimes J., López J., Teran L., Camarena A., Su et al: **DETERMINACION DE HAPLOTIPOS CLASE II DEL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD EN PACIENTES DEL SEXO MASCULINO CON ARTRITIS REUMATOIDE. Rev Mex Reumat 1998;13:168-71.**
19. Morales Ruiz., Zuñija J., Vargas Alarcón et al: **RELACION DE SUBTIPOS MOLECULARES DE HLA-DR4 CON LA PRODUCCION DE FACTOR REUMATOIDE EN PACIENTES MESTIZOS MEXICANOS CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL ADULTO. Rev Mex Reumat 2000;15(1):72**
20. Zuñiga J., Morales R., Vargas Alarcón et al: **SUBTIPOS DE HLA-DRB1*04 EN ARTRITIS REUMATOIDE Y LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO GENERALIZADO. Rev Mex Reumat 2000;15(1):86**