

11244
2ej
6



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

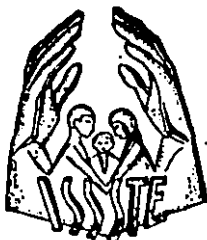
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

"ESTUDIO DE LA BETA-2-MICROGLOBULINA
COMO INDICADOR DE ACTIVIDAD EN
ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL."

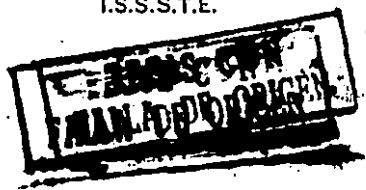
T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. GERARDO OROZCO BAROCIO

ASESOR: DR. ERASMO MARTINEZ-CORDERO
HOSPITAL "20 DE NOVIEMBRE"

I.S.S.S.T.E.



México, D. F.



1987

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

INDICE

Introducción y Justificación	pag 1
Material y Métodos	8
Resultados	12
Discusión	23
Conclusiones	27
Bibliografía	29

INTRODUCCION Y JUSTIFICACION.

ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL

La artritis reumatoide juvenil (ARJ) es la enfermedad del tejido conjuntivo más común en los niños. Generalmente su curso es crónico y puede ser causa de grave incapacidad (1-4).

Con respecto a su frecuencia, se conoce que en los Estados Unidos, existen aproximadamente un cuarto de millón de niños con la enfermedad (5).

Por definición la ARJ inicia antes de los 16 años de edad, es rara antes de los 6 meses, y generalmente se observan dos picos de inicio, uno entre 1 y 3 años de edad, y el otro entre los 8 y los 12 (1-4).

Su etiología y patogénesis son desconocidas. Entre los factores implicados están: infección, autoinmunidad, traumatismos, tensión psicológica y herencia (1-3).

La ARJ tiene tres presentaciones típicas con respecto a su forma de inicio: generalizada, poliarticular y oligoarticular (1-4).

La forma generalizada se presenta en el 10 a 20% de los casos, la proporción por sexo es aproximadamente igual, y puede comenzar en cualquier edad. El factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antinucleares (AAN) generalmente son negativos. Se caracteriza clínicamente por presentar: fiebre alta intermitente, rash reumatoide, poliserositis, linfadenopatía generalizada, hepato-esplenomegalia, miocarditis y uveítis, y puede existir vasculitis, encefalopatía y afección renal (1-4).

La forma poliarticular se presenta en aproximadamente el 40% de los niños con ARJ, predomina en mujeres y puede iniciar en cualquier edad. Generalmente el factor reumatoide es negativo, pero puede ser positivo en niños mayores de 8 años al inicio de su enfermedad. Sus características clínicas son: afectación simétrica de más de 4 articulaciones, además puede presentar manifestaciones generalizadas: fiebre baja, rash, linfadenopatía, nódulos subcutáneos, hepato-esplenomegalia y poliserositis. Los AAN con frecuencia son positivos (1-4).

La forma oligoarticular afecta a un 40% de los niños con ARJ, la artritis solo existe en menos de 4 articulaciones. Existen dos subgrupos. Uno -

que se caracteriza por comenzar en la primera infancia (antes de los 6 años) y tiene predominio en niñas; los AAN son positivos y el FR negativo, y además frecuentemente desarrollan uveítis que puede conducir a la ceguera. En el otro grupo existe preponderancia por el sexo masculino, y su comienzo es antes de la adolescencia, el FR y los AAN son negativos, más de la mitad de los pacientes tienen HLA-B27 positivo, y se caracteriza por cursar con sacroilítis y ataques autolimitados de uveítis (1-4).

Con respecto a los hallazgos de laboratorio de la ARJ, se tiene lo siguiente. Los parámetros que traducen reactividad inflamatoria, y por lo tanto actividad del padecimiento, son: anemia normocítica e hipocrómica, leucocitosis (6,7), velocidad de sedimentación globular (VSG) acelerada y proteína C reactiva (PCR) presente (6,8), en la electroforesis de proteínas hay hipergammaglobulinemia y altas concentraciones de alfa-2-globulina (8), también se han documentado niveles altos de inmunoglobulinas (7-10), elevación de algunas fracciones del complemento en suero (7-11), consumo de complemento (12) y la concentración sérica elevada de proteína AA (1,2). Los complejos inmunes circulantes pueden estar presentes, pero no correlacionan con actividad (7,13).

Por otra parte el FR, los AAN y los estudios genéticos (HLA), son útiles para la clasificación de los pacientes, pero no correlacionan con actividad del padecimiento (8). El FR (IgM) está presente en el 20% del grupo total (7,8,14,15). Los AAN son positivos en el 40% de los niños (8,16), y su patrón tincional más frecuente con substrato de hígado de ratón es homogéneo o moteado (2). La identificación de especificidad antigénica de los AAN, no ha sido útil en ARJ (17). En este padecimiento, también se han descrito anticuerpos contra granulocitos, pero carece de una correlación clínica respecto a actividad (18). Los estudios genéticos, demuestran una mayor incidencia de HLA-B27 positivo en el grupo oligoarticular (19); el HLA-DR4 tiene una mayor frecuencia en los poliarticulares seropositivos (20), y en niños oligoarticulares con uveítis hay mayor incidencia de HLA-DR5 y DR8 (21).

La radiografía articular no es diagnóstica, excepto en estado avanzado de la enfermedad (22). Los hallazgos radiográficos pueden clasificarse en cuatro grupos: cambios tempranos, cambios tardíos, anomalías del crecimiento, y afectación axial.

La ARJ frecuentemente es un diagnóstico de exclusión. Los criterios para su clasificación y diagnóstico han sido revisados recientemente (23, - 24), y son los siguientes:

1. Edad de inicio menor de 16 años.
2. Artritis en una o más articulaciones, definida como hinchazón o derrame, o la presencia de dos o más de los siguientes signos: limitación de la movilidad, hipersensibilidad o dolor al movimiento, y aumento de la temperatura.
3. Duración de la enfermedad de 6 semanas a 3 meses.
4. Tipo de inicio de la enfermedad durante los primeros 4 a 6 meses, - clasificado como:
 - A. Poliartritis: cinco articulaciones o más.
 - B. Oligoartritis: cuatro articulaciones o menos.
 - C. Enfermedad generalizada: artritis, fiebre intermitente, rash reumatoide, y anomalías viscerales.
5. Exclusión de otras enfermedades reumáticas.

El curso de la ARJ es impredecible. Durante sus exacerbaciones se desarrolla una respuesta inflamatoria aguda, y ésta genera un daño importante a los tejidos (25). De aquí se traduce la importancia de la identificación y tratamiento oportuno de estos episodios. Sin embargo, en la actualidad no se cuenta con una definición precisa de los períodos de actividad y remisión del padecimiento (25). Como un intento de unificación en estos criterios, - Hanson y colaboradores (25), propusieron en 1977 los siguientes parámetros:

1. Factores en relación al tiempo. Debido a que la inflamación sinovial puede persistir aún después de la desaparición de los datos físicos y de la-

boratorio, se requiere un periodo sostenido entre "enfermedad activa" y "remisión".

2. Signos físicos. La ausencia de éstos puede definirse por la desaparición de "hinchazón", calor, dolor, e hipersensibilidad articular. La mejora en la limitación del movimiento se requiere para hablar de remisión.

3. Evidencia por laboratorio. Para hablar de remisión, al menos se requiere que la hemoglobina, la cuenta de leucocitos y la VSG regresen a valores normales. Los valores obtenidos durante infecciones u otras enfermedades intercurrentes deben excluirse de esta consideración.

4. Evidencia radiográfica. Los criterios podrían ser: ausencia de hinchazón o derrame observada en las placas, ausencia de nuevas lesiones en articulaciones previamente normales o evidencia de curación en articulaciones previamente dañadas.

5. Tratamiento. La suspensión del tratamiento podría ser requerido para hablar de remisión.

BETA-2-MICROGLOBULINA

La beta-2-microglobulina (B2-m) fue aislada y caracterizada de la orina humana por Berggard y Bearn en 1968 (26). Aunque inicialmente tuvo un gran interés como un índice de la función tubular renal, en años recientes ha atraído grandemente la atención porque constituye la cadena común de los antígenos de la clase I (HLA-A,B,C) del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en la superficie de las células (27).

La B2-m es una proteína de peso molecular de 11 800 daltons, cuya secuencia de aminoácidos es conocida (28), tiene un puente disulfuro intracadena que abarca 57 residuos, existe como una molécula casi esférica con una pequeña estructura ordenada en posición beta (29). Es producida por las células nucleadas del organismo, y es eliminada por los riñones. Después de filtrarse por los glomérulos, es reabsorbida y catabolizada por las células tubulares proximales. Normalmente, solo se encuentran trazas de B2-m en la orina final (30).

Aunque la B2-m forma parte del complejo HLA, su codificación se realiza en el cromosoma 15. Su estructura es homóloga al dominio constante de las cadenas pesadas de la inmunoglobulinas, al segundo enlace disulfuro de la cadena alotípica de la clase I del HLA, y al segundo dominio de las cadenas alfa y beta de las moléculas clase II (27). Está unida (no en forma covalente) a las cadenas pesadas del HLA; esta unión induce cambios en su estructura que crean epítopes únicos que pueden ser reconocidos por anticuerpos monoclonales anti-B2-m (27).

Actualmente, las funciones de la B2-m aún no son totalmente conocidas (26,27). Sin embargo, en base a su amplia distribución y comportamiento biológico no es sorprendente que sus niveles séricos aumenten en una gran variedad de estados, tales como, crecimiento normal del feto, enfermedades asociadas con un recambio celular aumentado, como sucede en trastornos neoplásicos inflamatorios o inmunológicos, y también en condiciones de falla renal, en las que su catabolismo está disminuido. Debido a la multitud de factores que pueden aumentar su concentración, los valores de B2-m séricos pueden no tener gran valor diagnóstico, pero si constituir un indicador de

de actividad en ciertos estados patológicos (26).

Se han descrito elevaciones séricas en diversas enfermedades no renales como neoplasias sólidas, leucemia, linfoma, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, y en enfermedades reumáticas: lupus eritematoso generalizado (LEG), artritis reumatoide del adulto (AR), espondilitis anquilosante (EA) y síndrome de Sjögren (SS)(31-42). Por otra parte los anticuerpos anti-B2m se han encontrado en pacientes con varias enfermedades reumáticas, incluyendo LEG, AR y EA (40,43,44,45), y recientemente se han detectado complejos inmunes constituidos de B2-m y anticuerpos anti-B2m en el síndrome de Felty (46).

Por todo ello se planteó como objetivo de este trabajo determinar si en la ARJ, la B2-m pudiera ser un marcador serológico de utilidad para denotar actividad de la enfermedad de manera más específica que los marcadores serológicos ya existentes, buscando una correlación entre los niveles séricos de la B2-m y los períodos de actividad inflamatoria que se presentan en la evolución de dicho padecimiento.

MATERIAL Y METODOS.

Solamente fueron seleccionados a pacientes que se encontraron sin tratamiento farmacológico (drogas antiinflamatorias no esteroideas, esteroideas o inmunosupresores) cuando menos un mes previo al momento del estudio, debido a que dichas drogas pueden modificar los hallazgos serológicos del padecimiento al ser capaces de cambiar el curso de la enfermedad (1-4). - Además se excluyeron del estudio los pacientes con disminución de la función renal.

II. Características de laboratorio.

Por laboratorio se estudiaron en cada paciente los siguientes parámetros:

1) Hematológicos:

- * Biometría hemática con cuenta leucocitaria diferencial y plaquetaria (Coulter counter).
- * Velocidad de sedimentación globular (Método Wintrobe).

2) Inmunológicos:

- * B2-microglobulina. Técnica de ELISA: Phadezym 100, B2-microtest, Enzyme Immuno Assay, Pharmacia Diagnostics.
 - * Anticuerpos antinucleares por la técnica de inmunofluorescencia indirecta, utilizando como sustrato cortes de riñón de ratón de 4 micras de espesor. Además se realizó inmunoespecificidad para ciertos antígenos: DNA_n por el método de Crithidia lucillae (AFT-System III Behring Diagnostics); se utilizó inmunodifusión doble en agarosa al 0.4% (técnica de Ouchterlony) usando como antígeno extracto de timo de conejo (47) para RNP_n, Sm, y SS-B, y extracto de bazo humano (48) para SS-A.
 - * Factor reumatoide (Técnica de aglutinación con látex).
 - * Fracciones C₃ y C₄ del complemento por técnica de nefelometría (Beckman Instruments).
 - * Inmunoglobulinas G, A y M por técnica de nefelometría (Beckman Instruments).
- ### 3) Estudios de histocompatibilidad:
- * Antígeno HLA-B27, el cual fue determinado al grupo de pacientes - con forma de inicio oligoarticular, por la técnica de Terasaki (49).

III. Características radiográficas

A cada uno de los pacientes se les practicó estudios radiográficos de las áreas afectadas en el momento del estudio y además se revisó su expediente previo, y su evaluación se realizó de acuerdo a las categorías propuestas por Cassidy y Martel (22), que se ilustran a continuación:

1) Cambios tempranos

- * Inflamación de tejidos blandos y osteoporosis
- * Periostitis
- * Rarefacción metafisiaria

2) Cambios tardíos

- * Destrucción del cartilago
- * Destrucción ósea
- * Anquilosis ósea
- * Subluxación articular
- * Fracturas epifisarias
- * Fracturas vertebrales por compresión

3) Anormalidades del crecimiento

- * Acortamiento o elongación de huesos largos
- * Braquidactilia
- * Micrognatia
- * Cierre prematuro epifisario

4) Afectación axial

- * Cervical
- * Subluxación atlanto-axoidea
- * Dorsolumbar
- * Sacroilíacas

ANALISIS ESTADISTICO

Las diferencias entre los grupos de estudio se analizaron por la "t de Student" para muestras independientes en variables continuas, y con χ^2 con corrección de Yates en caso de variables discontinuas, considerando como cifra de significancia estadística $p > 0.05$.

RESULTADOS .

I. Características clínicas.

En 6 enfermos tuvimos la oportunidad de estudiarlos en dos fases diferentes de la enfermedad. Se consideraron activos a 10 enfermos e inactivos a 16. Los pacientes activos tuvieron las siguientes características clínicas:

Enfermo/Subtipo	Manifestaciones articulares.	Manifestaciones extra-articulares
1 (Sistémico)	Artralgias: Ms, IFPs, Tbs. Artritis: Ms, IFPs.	Fiebre (39°C). Derrame pericárdico.
2 (Poliarticular)	Artralgias y Artritis: IFPs, Ms, Cds, Rds. Tenosinovitis: Ms.	Ninguna.
3 (Poliarticular)	Artralgias y Artritis: IFPs, Ms, Rds, Tbs.	Fiebre (38°C).
4 (Poliarticular)	Artralgias y Artritis: Ms y Cds.	Fiebre (38°C).
4a* (Poliarticular)	Artralgias y Artritis: IFPs, Ms, Cds, Rds.	Fiebre (39°C).
5 (Oligoarticular)	Artralgias: Cfs, Rds, Tbs. Artritis: Tbs, Rd.	Fiebre (39°C). Uveítis.
6 (Oligoarticular)	Artritis: Rds.	Ninguna
7 (Oligoarticular)	Artralgias: Sis, Cfs, Rds. Artritis: Rds.	Fiebre (38°C).
7a* (Oligoarticular)	Artralgias: Sis, Cfs, Rds, Tbs. Artritis: Rds, Tb.	Fiebre (38°C)
8 (Oligoarticular)	Artralgias: Hbs, Cfs, Tbs. Artritis: Tbs. Entesopatía: aquilea.	Fiebre (39°C).

* : Estudiados en dos fases.

Abreviaturas. IFP: interfalángicas proximales, M: muñeca, Cd: codo, Hb: hombro, Tb: tobillo, Rd: rodilla, Cf: coxofemoral, y SI: sacroilíaca.

Al analizar estos pacientes de acuerdo al tipo de inicio, de los 10 enfermos en periodo de actividad, 5 eran oligoarticulares, 4 poliarticulares y 1 de inicio sistémico. De los 16 inactivos, 10 eran oligoarticulares, 4 poliarticulares y 2 generalizados.

II. Características de laboratorio.

Al analizar los datos hematológicos (hemoglobina, hematócrito, leucocitos y su cuenta diferencial, plaquetas y velocidad de sedimentación globular), se encontraron las siguientes diferencias:

	Activos $\bar{x} \pm DE^{\&}$	Inactivos $\bar{x} \pm DE^{\&}$	p*
Hemoglobina (g/dl)	10.7 \pm 2.24	14.69 \pm 1.76	\triangleleft 0.01
Hematócrito (%)	33.1 \pm 5.6	43 \pm 4.44	\triangleleft 0.02
Leucocitos (Cel/mm ³)	9460 \pm 3476	6844 \pm 979	\triangleleft 0.01
Neutrófilos (%)	72 \pm 17.62	70 \pm 10.52	ns [#]
Plaquetas (Cel/mm ³)	466900 \pm 83810	306750 \pm 101205	\triangleleft 0.001
Velocidad de sedimentación globular (mm/h)	32 \pm 1.54	14 \pm 9.46	\triangleleft 0.01

&: Promedio una desviación estándar.

*: t de Student.

#: no significativo.

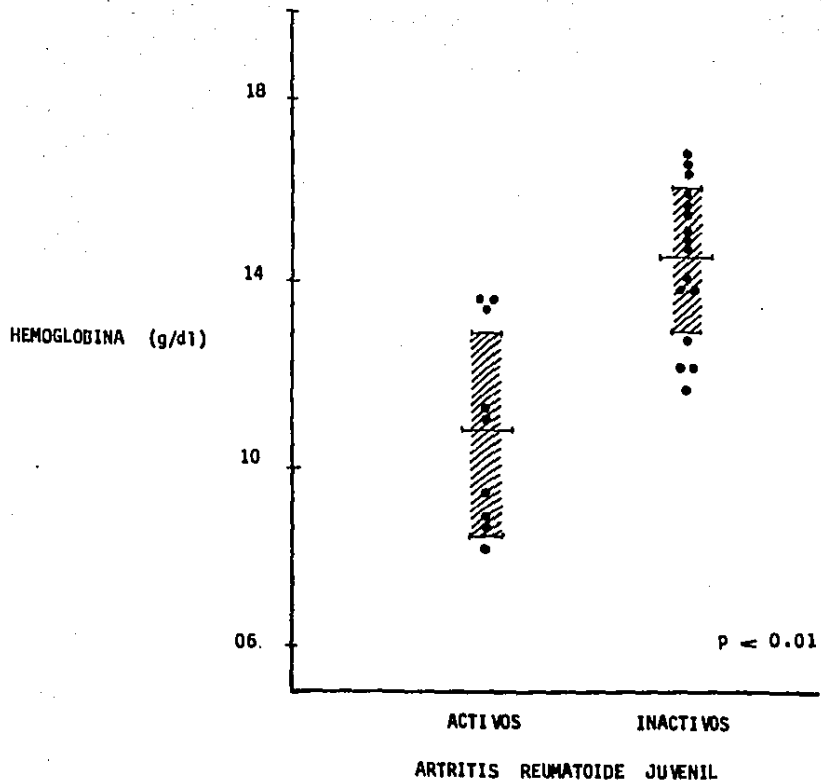
Con respecto a los datos inmunológicos, la comparación del nivel sérico de la B2-microglobulina se muestra en la siguiente tabla:

	Activos $\bar{x} \pm DE^{\&}$	Inactivos $\bar{x} \pm DE^{\&}$	p*
B2-microglobulina (ug/l)	5269 \pm 3747.03	3456 \pm 2335.29	ns [#]

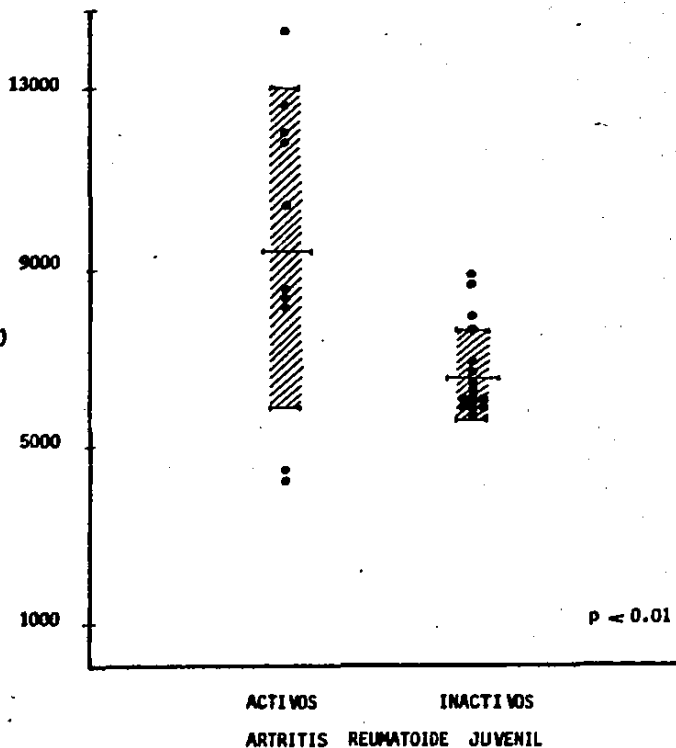
&: Promedio una desviación estándar.

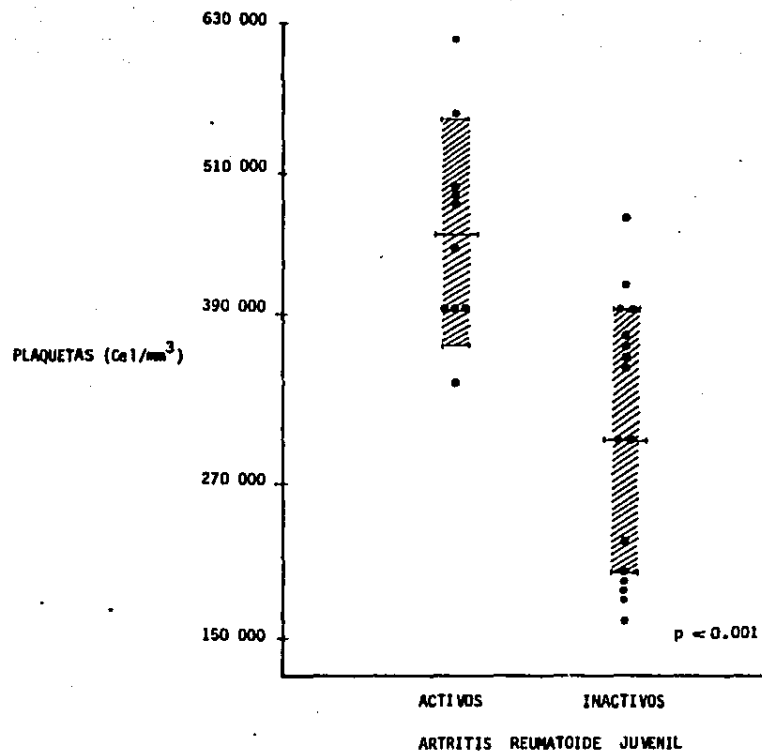
*: t de Student.

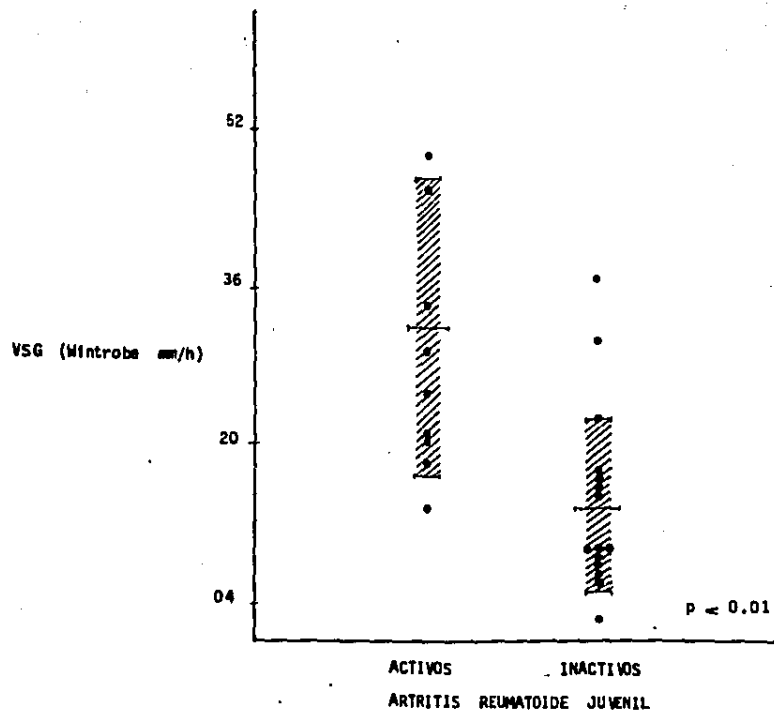
#: no significativo.



LEUCOCITOS ($\text{C} \times 10^3/\text{mm}^3$)







Con lo que respecta a las fracciones del complemento y las inmunoglobulinas se encontraron las siguientes diferencias:

	Activos $\bar{x} \pm DE^{\&}$	Inactivos $\bar{x} \pm DE^{\&}$	p*
C ₃ (mg/dl)	197 \pm 80.30	132 \pm 54.91	Δ 0.05
C ₄ (mg/dl)	36 \pm 14.31	25 \pm 9.73	Δ 0.05
IgG (mg/dl)	2047 \pm 792.5	1436 \pm 911	ns
IgA (mg/dl)	435 \pm 308.65	227 \pm 120.21	Δ 0.001
IgM (mg/dl)	246 \pm 112.9	216 \pm 122.67	ns

&: Promedio una desviación estandar

*: t de Student

ns: no significativo.

El resto de los estudios inmunológicos, se reporta de la siguiente manera:

	Activos Sueros positivos/Sueros estudiados	Inactivos	p*
AAN (IFI)	1/10	1/16	ns
FR (Látex)	2/10	3/16	ns

*: χ^2 con corrección de Yates
ns: no significativo.

Debe señalarse que los pacientes con AAN positivos por inmunofluorescencia indirecta presentaron un patrón tincional lineal periférico y correspondieron al grupo de pacientes con forma de inicio oligoarticular, su edad de inicio del padecimiento fue a los dos años, y una de las pacientes desarrolló amaurosis por secuelas de uveítis. Por otro lado, de los cinco pacientes seropositivos para FR, solo dos tuvieron titulaciones significativas (1:320 y 1:640) y correspondieron al grupo con inicio poliarticular, en los tres restantes sus titulaciones fueron menores del 1:40 y se clasificaron en el grupo de oligoarticulares.

En todos los pacientes se investigaron antígenos nucleares específicos por los métodos ya señalados, y el resultado fue negativo para todas las muestras en cada uno de los antígenos investigados, los cuales fueron: DNA_n, RNP_n, Sm, SS-B y SS-A.

Con respecto a los estudios de histocompatibilidad, básicamente la determinación del antígeno HLA-B27 en el grupo de inicio oligoarticular, y se encontró distribuido en la siguiente forma:

	HLA-B27 (+)		HLA-B27 (-)	
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
5 años	-----	-----	-----	2/11
7 años	4/11	-----	4/11	1/11

Para valorar la utilidad en el diagnóstico de las pruebas de laboratorio en las que encontramos diferencias significativas al comparar los dos grupos, calculamos los siguientes parámetros estadísticos, encontrando lo siguiente:

	S %	E %	VP %	VN %	P %
Disminución de Hb/Hto	100	87	83	100	92
Aceleración de VSG	100	56	62	100	73
Trombocitosis	90	56	56	90	69
Elevación de IgA	60	75	60	75	69
Leucocitos	50	100	100	76	80
Elevación de C ₄	30	93	75	68	69
Elevación de C ₃	50	81	62	72	69

Sensibilidad (S): Probabilidad de que la prueba resulte positiva cuando el individuo realmente tiene la enfermedad.

Especificidad (E): Probabilidad de que la prueba resulte negativa cuando el individuo realmente no tiene la enfermedad.

Valor Predictivo positivo (VP): Probabilidad de que el individuo tenga la enfermedad, si el resultado es positivo.

Valor Predictivo Negativo(VN): Probabilidad de que el individuo no tenga la enfermedad, si el resultado es negativo.

Precisión (P): Relación entre la prueba diagnóstica y el estándar de referencia.

III. Características radiográficas.

Los hallazgos radiográficos en el grupo total de pacientes durante su evolución, fueron los siguientes:

	Sistémicos	Poliarticulares	Oligoarticulares
	Nº de pacientes con hallazgos/Pacientes estudiados		
Cambios tempranos:			
*Aumento de tejidos blandos y osteoporosis	3/3	6/6	11/11
*Periostitis	1/3	4/6	-----
Cambios tardíos:			
*Destrucción del cartilago	1/3	2/6	1/11
*Destrucción ósea	1/3	2/6	1/11
*Anquilosis	1/3	1/6	-----
Anormalidades en crecimiento:			
*Acortamiento de huesos largos	----	----	1/11
*Micrognatia	----	1/6	-----
Afectación axial:			
*Fusión de C ₂ -C ₃	1/3	1/6	-----
*Sacroiliítis	----	----	2/11

Debe señalarse que los hallazgos radiográficos articulares de cada uno de los pacientes en remisión no mostraron datos de "hinchazón" o derrame y no hubo progresión de las lesiones en articulaciones previamente dañadas.

DISCUSSION.

¿Que pasa con la ARJ una vez que se ha manifestado en el enfermo ?

Esta pregunta realmente no tiene respuesta, ya que el curso de este padecimiento es impredecible. Pueden existir exacerbaciones y remisiones durante su evolución, o manifestarse con una fase de actividad sostenida, o puede ocurrir solo un periodo de actividad y posteriormente una etapa prolongada de remisión (1,2,25). Incluso, se ha descrito que puede haber modificaciones en el comportamiento posterior considerando su forma de inicio, así tenemos, que un inicio sistémico u oligoarticular pueden manifestarse posteriormente como una ARJ poliarticular (1,2,3)

Lo que sí parece evidente, es que en las fases de actividad del padecimiento, donde existe una respuesta inflamatoria aguda, es cuando se produce mayor daño tisular, en ocasiones tan severo que puede comprometer la función de un órgano o incluso la vida de un paciente (1,2). En la actualidad no hay uniformidad en los criterios para evaluar estas fases de actividad, esto en parte puede ser debido a que los parámetros clínicos son variables e impiden uniformar un criterio, y por laboratorio los datos que reflejan actividad son en ocasiones ineficaces.

Por ello, nosotros seleccionamos los criterios de actividad y remisión ya expuestos, que corresponden a una modificación de los descritos por Hanson (25). Así, pudimos apreciar diferentes características de actividad en los diversos grupos de estudio, pero suficientemente uniformes para sustentar actividad clínica.

Por otra parte, estamos de acuerdo con lo propuesto por Hanson (25) con respecto a la evidencia por estudios radiográficos que pueden traer remisión del padecimiento, ya que corroboramos este punto en nuestros pacientes.

Como apoyo a la caracterización de los periodos de actividad, contamos con determinaciones de laboratorio, que mostraron diferencias significativas entre los enfermos activos e inactivos, éstas incluyen: hemoglobina, hematócrito, leucocitos, plaquetas, VSG, C₃, C₄ e IgA. La alteración de éstas, ya ha sido reportada previamente en fases de actividad en ARJ (1,6,7,8). Nosotros corroboramos estos hallazgos, pero debe mencionarse que con respecto a la determinación de inmunoglobulinas algu-

nos autores (9,10) han reportado la elevación de los niveles séricos de IgG, IgA e IgM, mientras que otros (1) solo encuentran IgA elevada; nosotros únicamente encontramos correlación con esta última. Esto puede explicarse por lo siguiente: a) existen diferentes criterios para la clasificación de ARJ, b) no hay uniformidad en la definición de actividad y remisión del padecimiento, y c) el método para determinar éstas, ya que la mayoría utiliza la inmunodifusión, el cual es un método semicuantitativo, nosotros empleamos la nefelometría que tiene la ventaja de ser cuantitativo.

Al valorar con parámetros estadísticos la utilidad diagnóstica de las pruebas de laboratorio anteriormente señaladas, encontramos que, los estudios con mayor sensibilidad (mayor del 90%) fueron: la disminución de las cifras de Hb/Hto, la aceleración de la VSG y la trombocitosis; de éstas, la primera resultó también ser específica (mayor del 87%). Además, la leucocitosis y la elevación de los niveles séricos de C_3 y C_4 tuvieron una especificidad mayor del 80%. Por esto, la combinación de ambos tipos de pruebas de laboratorio son las más útiles para corroborar la actividad clínica de la ARJ.

Con respecto a los AAN, FR y HLA-B27, se corroboró en el estudio que sus determinaciones carecen de correlación con actividad del padecimiento, pero que son útiles para la clasificación del mismo, y que en cierta forma pueden considerarse como factores de riesgo para desarrollar ciertas complicaciones en la ARJ (1-4).

En nuestro trabajo también estudiamos si la B2-m pudiera comportarse como otro marcador serológico, con mayor especificidad que los ya existentes, ya que esta proteína en general se altera en otras patologías de tipo reumático, y se ha correlacionado con las fases de actividad de dicho padecimiento, como son: LEG, AR, EA y SS (35,36,38-42). Además existen evidencias de que la determinación de anticuerpos o la formación de complejos inmunes contra estas proteínas pueden estar presentes en dichos períodos de actividad en algunos de estos padecimientos tales son: LEG, AR, EA y síndrome de Felty (40,43-46). Al analizar nuestros resultados con los de otros autores, no encontramos relación entre actividad de ARJ y la elevación de los niveles séricos de la B2-m. Esta ausencia de correlación, puede explicarse por diferentes motivos:

- a) Que efectivamente, la B2-m no se eleve en condiciones de actividad inflamatoria, como se ha postulado por algunos autores para otras enfermedades reumáticas, específicamente AR del adulto (37);
- b) Que la B2-m se altere por otras condiciones asociadas a la ARJ;
- c) Que la B2-m libre, que es la detectada por el método de ELISA, sea capturada por anticuerpos, y que ésto nos de un resultado falso negativo; desafortunadamente, no fue posible determinar estos anticuerpos en el presente estudio; y
- d) Que algunos pacientes con elevación de B2-m que consideramos inactivos, tengan en realidad una fase inflamatoria subclínica; como - apoyo a ésto en 7 de 16 enfermos catalogados como inactivos encontramos elevación de la VSG; igualmente puede ocurrir que en los pacientes con actividad clínica y B2-m disminuida, tanto la producción como el catabolismo de esta proteína se encuentran alterados.

Independientemente de la falta de asociación de B2-m y actividad clínica en el grupo total con ARJ, creemos que nuestro estudio es útil en el seguimiento de estos enfermos, pues encontramos que la B2-m está elevada en mayor proporción en los enfermos con actividad persistente y con un enfermo que al seguimiento se ha comportado como espondilitis anquilosante juvenil (EAJ), y podría ocurrir que como en la espondilitis anquilosante del adulto (EA) se encuentren los niveles más altos de B2-m en esta entidad (40). Además estos datos nos han permitido caracterizar a los diferentes grupos de pacientes que acuden a nuestro servicio e identificar con mayor eficiencia los períodos de actividad y remisión clínica de este padecimiento.

Un último punto de interés, es que recientemente la B2-m parece ser un constituyente de la proteína del amiloide (50), y conociendo que en la ARJ ésta manifestación es frecuente, queda abierta la posibilidad de la participación de la B2-m en tal complicación.

CONCLUSIONES.

En base a los datos de nuestro estudio, podemos establecer las siguientes conclusiones;

1. La ARJ es un padecimiento importante en la práctica reumatológica, - tanto por su frecuencia, como por la problemática en definir sus períodos de actividad clínica y de remisión.
2. Son criterios útiles de actividad clínica:
 - a) Artralgias espontáneas o dolor referido al momento de la exploración en ausencia de secuelas, asociadas a artritis y/o tenosinovitis y/o entesopatía; y
 - b) Una o más manifestaciones extra-articulares, tales como: fiebre, - rash, uveítis, linfadenopatía, hepato-esplenomegalia, poliserositis, miocarditis, nódulos subcutáneos, vasculitis, miositis y afección del sistema nervioso central o de la esfera renal.
3. La combinación de pruebas de laboratorio con alto porcentaje de sensibilidad y especificidad, son importantes para corroborar la actividad clínica de la ARJ. Las pruebas más sensibles son:
 - a) Disminución de las cifras de Hb/Hto,
 - b) Aceleración de la VSG, y
 - c) Trombocitosis.Las pruebas mas específicas son:
 - a) Leucocitos,
 - b) Disminución de las cifras de Hb/Hto, y
 - c) Elevación sérica de C₃ y C₄ .
4. Los hallazgos en la radiología articular pueden ser útiles en diferenciar actividad de remisión en ARJ.
5. La B2-m no parece ser útil como marcador serológico de actividad de la ARJ.

BIBLIOGRAFIA.

1. Cassidy JT: Juvenile Rheumatoid Arthritis. Textbook of Pediatric Rheumatology. John Wiley and Sons, Inc, New York 1982: 212.
2. Cassidy JT: Juvenile Rheumatoid Arthritis. In Kelley WN, Harris ED, - Ruddy S and Sledge CB: Textbook of Rheumatology. Second edition. Philadelphia, Saunders 1985: 1247.
3. Calabro JJ: Juvenile Rheumatoid Arthritis. In McCarty DJ: Arthritis and Allied Conditions, Tenth edition, Philadelphia, Lea and Febiger 1985: 799.
4. Kredich DW: Chronic Arthritis in Childhood. Med Clin North Am 1986, - 70:305.
5. Calabro JJ and Marchesano JM: Juvenile Rheumatoid Arthritis. Current - Concepts. N Eng J Med 1967, 277: 696, 746
6. Calabro JJ, Staley HL, Burnstein SL et al: Laboratory findings in juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1977, 20: 268.
7. Balogh Z, Merétey K, Falus A et al: Serological abnormalities in juvenile chronic arthritis: A review of 46 cases. Ann Rheum Dis 1980, 39: 129.
8. Petty RE, Cassidy JT and Sullivan DB: Serologic studies in juvenile rheumatoid arthritis. A review. Arthritis Rheum 1977, 20: 260.
9. Houba V and Bardfeld R: Serum immunoglobulins in juvenile arthritis rheumatoid. Ann Rheum Dis 1969, 28: 55.
10. Cassidy JT, Petty RE and Sullivan DB: Abnormalities in the distribution of serum immunoglobulins concentrations in juvenile rheumatoid arthritis. J Clin Invest. 1973, 52: 1931.

11. Gutowska-Grzegorzyczek G and Baum J: Serum immunoglobulin and complement interrelationships in juvenile rheumatoid arthritis J Rheumatol 1977, 4: 179.
12. Pachman LM and Baldwin SM: Assay of complement in poliarticular juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1977, 20: 467.
13. Rossen RD, Brewer EJ, Pearson DA, et al: Circulating immune complexes and antinuclear antibodies in juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1977, 20: 1485.
14. Cassidy JT Valkenberg HA: A five-year prespective study of rheumatoid factor tests in juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1967, 10:83.
15. Goel KM and Shanks RA: Follow-up study of 100 cases of juvenile rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1974, 33: 25.
16. Petty RE, Cassidy JT and Sullivan DB: Clinical correlates of antinuclear antibodies in juvenile rheumatoid arthritis. J Pediatr 1973, - 83: 386.
17. Alspaugh MA and Miller JJ: A study of specificities of antinuclear antibodies in juvenile rheumatoid arthritis. J Pediatr 1977, 90: 391.
18. Rosenberg JN, Johnson GD, Holborow EJ et al: Eosinophil-specific and other granulocyte-specific antinuclear antibodies in juvenile chronic polyarthritis and adult rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1975, - 34:350.
19. Albert ED: Genetic analysis of HLA-B27 associated disease. Arthritis in childhood Report of the Eightieth Ross Conference in Pediatrics Research. TD Moore, ed. Columbus, Ohio, Ross Laboratories 1979: 75.
20. Forre O., Dobloug JH, Hoyeraal HM, et al: HLA antigens in juvenile arthritis. Arthritis Rheum 1983, 26: 599.

21. Schaller JG and Hanson V: Early childhood pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. Clinical and Immunogenetic studies. Arthritis Rheum - 1982, 25: 563.
22. Cassidy JT and Martel W: Juvenile rheumatoid arthritis: Clinico radiologic correlations. Arthritis Rheum 1977, 20:207.
23. Brewer EJ, Bass JC, Cassidy JT et al: Criteria for the classification of juvenile rheumatoid arthritis. Bull Rheum Dis 1972, 23: 712.
24. Brewer EJ, Bass JC, Baum J, et al: Current proposed revision of JRA - criteria. Arthritis Rheum 1977, 20: 195.
25. Hanson V, Kornreich H, Bernstein B, et al: Prognosis of juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1977, 20: 279.
26. Franklin EC: Beta 2 microglobulin-small molecule-big role? New Engl J Med- 1975, 293 (24): 1254.
27. Messner RP: Beta 2-microglobulin. An old molecule assumes a new look. - J Lab Clin Med 1984, 104 (2): 142.
28. Peterson PA, Cunningham BA, Berggard I et al: B2-microglobulin: A free - immunoglobulin domain. Proc Natl Acad Sci: 1972, 69: 1697.
29. Karlsson FA: Physical chemical properties of B2-microglobulin. Immunochimistry 1974, 11: 111.
30. Eyrin PE and Wibell L: The serum levels and urinary excretions of B2-microglobulin in apparently healthy subjects. Scand J Clin Lab Invest 1972, 29: 69.
31. Foreman DT: B2 microglobulin: An immunogenetic marker of inflammation and malignant origin: Ann Clin Lab Sci 1982, 12: 447.

32. Späti B, Child JA, Kerruish SM et al: Behaviour of serum B2-microglobulin and acute phase reactant in chronic lymphocytic leukemia. Acta Haematol 1980, 64: 79
33. Child JA, Späti B, Illingworth S et al: Serum B2 microglobulin and C-reactive protein in the monitoring of lymphomas: findings in a multicenter study and experience in selected patients. Cancer 1986, 45: 318
34. Francioli P, Clement F and Vaudois CHU: Beta 2 microglobulin and immunodeficiency in a homosexual man. N Engl J Med 1982, 307: 1402.
35. Weissel M, Scherack O, Fritzsche H et al: Serum B2 microglobulin and SLE Arthritis Rheum 1976, 19: 968.
36. Manicourt D, Brauman H and Orloff S: Plasma urinary levels of B2 microglobulin in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1978, 37: 328.
37. Sjoblom G, Saxne T and Wollheim FA: Plasma levels of B2-microglobulin in rheumatoid arthritis, Ann Rheum Dis 1980, 39: 333.
38. Lett D, Weiss JB and Jayson MIV: B2-microglobulin levels in serum and urine of rheumatoid arthritis patients on gold therapy. Ann Rheum Dis - 1981, 40: 157.
39. Crisp AJ, Coughlan RJ, Mackintosh D et al: B2-microglobulin plasma reflect disease activity in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1983, 10: 954.
40. Curry R, Thoen J, Shelborne C et al: Antibodies to and elevations of - Beta 2-microglobulin in the serum of ankylosing spondylitis patients. Arthritis Rheum 1982, 25: 375.