

63 11227
24j



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores

CORRELACION CLINICA Y SEROLOGICA EN PACIEN-
TES PORTADORES DE LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO

T E S I S

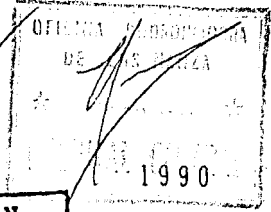
DR. JUAN LUIS SANCHEZ LUCERO

Objetivo: Obtención de Título en Medicina Interna
Hospital Central de Concentración Norte de
Petróleos Mexicanos



México, D. F.

Sánchez Lucero
20/11/90



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

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

INTRODUCCION.

El tejido conectivo es una unidad estructural y de soporte del cuerpo humano, y sus características son la escasez de células y la dominancia de cantidades variables de sustancias extracelulares. Las células son predominantemente fibroblastos, mastocitos, polimorfonucleares, y monocitos. Las sustancias en su mayor parte son colágena, líquido y fibras.

El tejido conectivo juega un papel muy importante en el -- transporte de nutrientes y materiales de deshecho, así como de depósito no solamente de grasa sino también de agua, electrolitos y de -- algunas aminas vasoactivas. El tejido conectivo es también un sitio de inflamación, reacción fundamental del cuerpo a una lesión física-química o por agentes biológicos.

Cumpliendo con la función protectora, el tejido conectivo tiene la capacidad para distribuir y reparar a los tejidos lesionados.

Varios componentes del tejido conectivo son participantes en el proceso inflamatorio. Tanto las células fijas como las libres toman parte en la etapa catabólica, anabólica o de inflamación, por ejemplo rompiendo por completo el colágeno del tejido conectivo, reticular y fibras elásticas y posteriormente reparando esos elementos. la secuencia del ciclo inflamatorio comprende reacciones citológicas bioquímicas e inmunológicas que inducen a cambios vasculares. Una -- parte importante de la reacción inflamatoria del tejido conectivo -- tiene lugar en el lecho vascular terminal que regula el flujo sanguíneo periférico.

Durante la inflamación hay alteraciones en la microcirculación causadas por vasodilatación e incremento de la permeabilidad -- vascular, y sus signos cardinales son: calor, rubor, dolor y edema -- comúnmente hay pérdida de la función. (3) Durante la inflamación del tejido conectivo hay activación de varias series de mediadores químicos los que serán mencionados a continuación.

MEDIADORES QUIMICOS E INMUNOLOGICOS.

Histamina.- El incremento de la permeabilidad vascular comprende lo que se ha referido como fenómeno de inflamación (3) y resulta de alteraciones de la barrera tejido-sangre, esta es una buena evidencia del

incremento de la permeabilidad vascular en la etapa inicial de la inflamación la cual es debida a la liberación de histamina (4) que se encuentra ampliamente distribuida en los mastocitos y plaquetas.

Cininas.- Estas son enzimas plasmáticas proteolíticas las cuales se conocen como potentes agentes que inducen a la permeabilidad vascular.

Sistema de complemento.- Este comprende un grupo de aproximadamente 18 - proteínas séricas las cuales actúan secuencialmente desencadenado por - los sistemas de inflamación. La activación del complemento se acompaña - de una serie de reacciones enzimáticas limitadas y específicas como re- resultado de la unión de algunos componentes, los cuales originan la gene- ración de ciertas enzimas activas, y la formación de complejos de comple- mento con actividad biológica adicional. (5)

El sistema de complemento se encuentra dividido en tres grupos:

a).- Vía clásica del complemento.- Los componentes iniciales son C1, C4, - y C2. C1 se compone de 3 subunidades C1q, C1r, C1s mantenidos juntos por calcio y disociados por EDTA (Etilen diaminotetracetato disódico) de -- este modo se previene la iniciación de la secuencia del complemento. Los complejos inmunes contienen IgG o IgM ligados a C1q; C1q ligado conduce a la activación de C1r C1s y C2 eventualmente se une a C3 en dos fragmentos C3a y C3b (5). Fig 1

b).- Vía de la properdina.- C3 también puede ser activado por la vía al- terna, este antiguo sistema filogenético puede ser activado por inmunoglo- bulinas incluyendo agregados de IgA y posiblemente IgE y por polisacáridos o endotoxinas. La vía de la properdina abarca un número de proteínas que actúan unidas a C3. (5) fig. 1

Fagocitosis.- El propósito principal de la migración tanto de polimorfo- nucleares y monocitos es la fagocitosis y la degradación del material nu- clear ingerido. La fagocitosis está influenciada por un gran número de -- factores entre los que destacan las opsoninas que se encuentran en el -- plasma (6) tal vez los anticuerpos sean las opsoninas más importantes (6)- cuando los anticuerpos reaccionan con los antígenos los pueden alterar -- de tal manera que rápidamente pueden ser fagocitados. (6)

SISTEMA INMUNE Y DAÑO TISULAR INMUNOLÓGICO.

El mecanismo inmunológico está basado en la capacidad del cuer- po para responder al efecto estimulante de los antígenos o autoantígenos-

através de la producción de anticuerpos o por sensibilización de linfocitos o ambas. (6, 7) La respuesta humoral está dada por la diferenciación del linfocito B en una célula plasmática productora de anticuerpos de los cuales tenemos 5 tipos: IgG, IgA, IgM, IgE e IgD, las cuales tienen estructuras similares que consisten en dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas unidas por puentes de disulfuro y una porción Fc (factor de cristalización).

La respuesta inmune celular depende básicamente de los linfocitos T. Estas células tienen un efecto citotóxico.

Lesión tisular inmunológica.- este grupo de enfermedades inmunológicas y las lesiones que inducen fueron clasificadas por Coombs y Gell en 5 tipos (7).

Tipo I .- Reacción anafiláctica causada por reagentes.

Tipo II .- Reacción inmune citotóxica. La lesión se encuentra mediada por la activación del complemento.

Tipo III.- Ocorre cuando el antígeno y el anticuerpo reaccionan intravascularmente (reacción de complejos inmunes generalizada) o localmente (reacción de complejos inmunes).

Tipo IV .- Los linfocitos sensibilizados liberan linfocinas .

Tipo V .- Es un tipo de reacción inmune por estimulación.

CORRELACION CLINICA Y SEROLOGICA EN PACIENTES

PORTADORES DE LUPUS ERITEMATOSO

RESUMEN.- En la presente revisión clínica se analizó la relación entre el cuadro clínico y la imagen serológica de 14 pacientes que fueron admitidos para su estudio en el Hospital Central de Concentración Norte de Petroleos Mexicanos entre los años 1977 a 1983. En los pacientes estudiados había la sospecha clínica de una posible colagenopatía del tipo del LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. Fueron admitidos para su estudio un total de 14 pacientes de los cuales 13 (92.8%) eran del sexo femenino y 1 (7.2%) del sexo masculino. La edad promedio fué de 26.9 años con una edad mínima de 16 y una máxima - de 43 años. Fig 2.

MATERIAL Y METODOS.- 14 pacientes que desarrollaron la enfermedad fueron incluidos para su estudio en el Hospital Central de Concentración Norte de - petroleos Mexicanos en el servicio de Medicina Interna. Todos los pacientes que fueron incluidos debían de cumplir con 4 criterios de la A R A - Fig 3. Los pacientes incluidos tenían una edad de 26.9 años, con una edad mínima de 16 y una máxima de 43 años. 13 pacientes eran del sexo femenino y 1 del sexo masculino. Pacientes con Lupus Eritematoso Discoide, enfermedad mixta del tejido conectivo y Lupus Eritematoso inducido por drogas - fueron excluidos. A todos los pacientes se les practicó perfil inmunológico que incluía detección de Anticuerpos Antinucleares, determinación de - complemento hemolítico, Electroforesis de proteínas séricas, crioglobulinas, detección de Células LE, y cuantificación de inmunoglobulinas. Todos los pacientes fueron sometidos a biopsia de piel y músculo y en tres de los pacientes se llevó a cabo biopsia renal percutánea pues había sospecha de lesión renal. Además se tomaron determinaciones de VDRL, Proteína C reactiva, antiestrepptolisinas, factor reumatoide, Sedimentación globular y estudios rutinarios de biometría hemática, química sanguínea examen general de orina y recuentos plaquetarios.

Fig 2. Distribución de pacientes por edad y sexo que cumplieron con 4 o más criterios de la A R A al tiempo del diagnóstico.

EDAD	SEXO	
	Femenino	Masculino
10 a 19 años	3	0
20 a 29 años	4	0
30 a 39 años	5	1
40 a 49 años	<u>1</u>	<u>0</u>
Total	13	1

**FIG. 3 Criterios preliminares para la clasificacion de el LES
por la American Rheumatism Association.**

- 1.-Eritema Facial (erupcion en alas de mariposa)
 - 2.-Lupus Discoide (Parches eritematosos elevados)
 - 3.-Alopecia (por Observacion o por historia)
 - 4.-Fotosensibilidad (reaccion no usual de la piel a la Luz)
 - 5.-Ulceraciones Orales o Nasaes (por observaciono historia)
 - 6.-Artritis sin deformidad.
 - 7.-Celulas LE (Observacion de celulas LE en dos o mas ocaciones)
 - 8.-Pruebas serologicas falsas positivas.
 - 9.-Proteinuria masiva (mayor de 3.5 gr.por día)
 - 10.-Cilindros celulares (hematicos granulosos o mixtos)
 - 11.-Pleuritis o pericarditis.
 - 12.-Psicosis o crisis convulsivas.
 - 13.-Anemia Hemolitica, Leucopenia o trombocitopenia.
-

Tomado del Texto de Edmund Dubois " LUPUS ERYTHEMATOSUS "
segunda edicion 1974.

RESULTADOS.

Las manifestaciones clínicas presentadas por nuestros pacientes se observan en la fig 4. Las artralgiás y artritis ocurrieron en 11 pacientes. (78.5%) La fiebre en 9 (64.2%). Linfadenopatía en 10 (71.4%) - pérdida de peso en 8 pacientes (57.1%). Fotosensibilidad en 7 (50.0%) - Anemia y erupción cutánea en 6 (42.7%). El eritema facial en alas de mariposa se vió en 5 pacientes (37.7%). Otras manifestaciones que se presentaron en menor porcentaje aunque no menos importantes fueron las mialgias 4 pacientes (28.5%). Tres pacientes presentaron síndrome Nefrótico (21.4%), Tres con psicosis (21.4%) y dos casos con fenómeno de Raynaud (14.2%) . La alopecia también se presentó en dos pacientes (14.2%). La vasculitis, el derrame pleural, la pericarditis, las úlceras orales, y la esplenomegalia se presentaron en un caso respectivamente y les correspondió a cada uno 7.1% . Fig 4.

Manifestaciones Musculo-esqueléticas.

La artritis y la poliartralgia fueron los síntomas que con mayor frecuencia se presentaron en nuestros pacientes. Tres de los enfermos presentaron deformación articular y sinovitis. Las mialgias como se comentó anteriormente se presentaron en 4 pacientes, estas eran intensas y generalizadas.

Piel y Manifestaciones mucocutáneas.

La erupción cutánea se observó en 6 pacientes representando el 42.8 %, se caracterizaba por ser de tipo generalizado, muy pruriginosa y con tendencia a localizarse principalmente en brazos y piernas. Varios de los pacientes presentaban lesiones antiguas las que aparecían como manchas hipercrómicas. El eritema facial se presentó en 5 casos cumpliendo con la distribución en alas de mariposa. La alopecia únicamente la presentaron dos pacientes, uno de ellos con grandes áreas de alopecia y el otro con alopecia total. Las úlceras bucales solamente se observaron en un caso y el fenómeno de Raynaud en dos casos. En ninguno de nuestros pacientes pudieron documentarse manifestaciones hematológicas de sangrado como sería el caso de la Púrpura la cual se encuentra muy relacionada con el LES.

Fig.4 Manifestaciones clínicas en 14 pacientes con LES.

Manifestaciones clínicas	No. de pacientes	Porcentaje
Artritis/Artralgias	11	78.5 %
Ataque al Edo. general	11	78.5 %
Linfadenopatía	10	71.4 %
Fiebre	9	64.2 %
Pérdida peso	8	57.1 %
Fotosensibilidad	7	50.0 %
Erupción Cutanea	6	42.8 %
Anemia	6	42.8 %
Eritema Facial	5	37.7 %
Mialgias	4	28.5 %
Síndrome Nefrótico	3	21.4 %
Psicosis	3	21.4 %
Alopecia	2	14.2 %
F. de Raynaud	2	14.2 %
Vasculitis	1	7.10 %
Derrame pleural	1	7.10 %
Pericarditis	1	7.10 %
Ulceras Bucales	1	7.10 %
Esplenomegalia	1	7.10 %

Servicio de Medicina interna Hospital central de Petroleos Mexicanos.

Manifestaciones Pulmonares.

Solamente se detectó un caso de derrame pleural y se asoció con otras colecciones líquidas en otros lugares de la economía.

Sistema Retículoendotelial.

La linfadenopatía se presentó en 10 de los casos la mayoría de estos presentaba linfadenopatía generalizada. La esplenomegalia se palpó en un solo caso.

Manifestaciones Hematológicas.

La anemia se observó en 6 pacientes con un porcentaje de -- 42.8% siendo esta con cifras menores a 11.5grs %. La cuenta de Leucocitos bajos (leucopenia) se documentó en dos casos tomando en cuenta una basal de 4,500 leucocitos. Ninguno de nuestros pacientes presentó disminución en el número de plaquetas, el Coombs fué persistentemente negativo.

Manifestaciones Neurológicas.

Dos de los pacientes incluidos en el estudio presentaron -- síntomas de lesión neurológica. a uno de ellos se le sometió a estudio de angiografía carotídea encontrando una dilatación aneurismática y zonas de adelgazamiento de la vasculatura arterial difusa considerando dichas lesiones como secundarias a vasculitis. Tres pacientes presentaron alteraciones psiquiátricas cursando principalmente con períodos de excitación alternados con períodos depresivos.

Manifestaciones Renales.

Tres de nuestros pacientes presentaron datos compatibles -- con un síndrome Nefrótico, motivo por lo cual se les sometió a biopsia renal percutánea. En el estudio histopatológico se demostraron lesiones en Asas de Alambre.

HALLAZGOS DE LABORATORIO.

Exámenes de Rutina.

Los niveles de hemoglobina se encontraron disminuidos en 8 pacientes por abajo de 11.5 grs %, correspondiéndole un 57.1 %. Leucopenia se observó en 2 pacientes (14.2 %), 10 pacientes tuvieron leucocitos - normales y en 5 casos hubo linfocitosis (35.7 %), fig 5.

En cuanto a las pruebas serológicas se observó VDRL negativo en el 100% de los casos. El factor reumatoide fué positivo en 5 casos (35.7%) La propeína C reactiva y la sedimentación globular se elevaron en 8 de - los pacientes (57.1%), Las antiestreptolisinas en 9 de los casos se elevaron por arriba de 250 U. correspondiéndole un (64.2%) Fig 5.

PERFIL INMUNOLOGICO.

Las células LE fueron positivas en 11 de los casos obteniendo un porcentaje de 78.4%. Las determinaciones de inmunoglobulinas se cuantificaron como sigue:

IgG elevadas en 7 pacientes con un porcentaje de 50%.

IgA se elevó solamente en 1 caso y en los demás fueron normales.

IgM únicamente uno de los casos presentó elevación de la misma, en los 13 restantes las determinaciones fueron normales.

Anticuerpos Antinucleares.

Se realizaron las siguientes determinaciones que a continuación se mencionan:

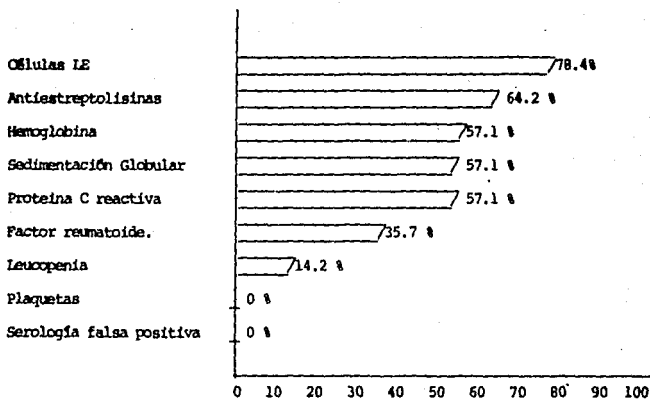
Nucleos.- solo se determinaron en 7 pacientes en el resto fueron negativos

Nucleoproteínas.- positivas en 8 de los pacientes. (57.1 %)

DNA Nativo.- Fueron positivos en 9 de los casos (64.2 %)

DNA Desnaturalizado.- Fué positivo en 8 pacientes (57.1%) .

Las anteriores determinaciones se encuentran resumidas en la Fig.7



Porcentaje de positividad.

Fig 5. Hallazgos de laboratorio en 14 pacientes portadores de LES.

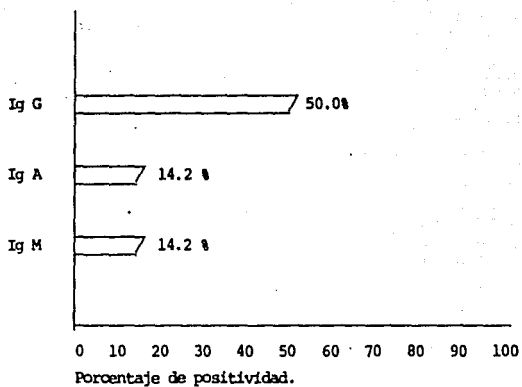


Fig 6. Determinación de inmunoglobulinas en 14 pacientes portadores de LES.

ESTA TESIS NO PUEDE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

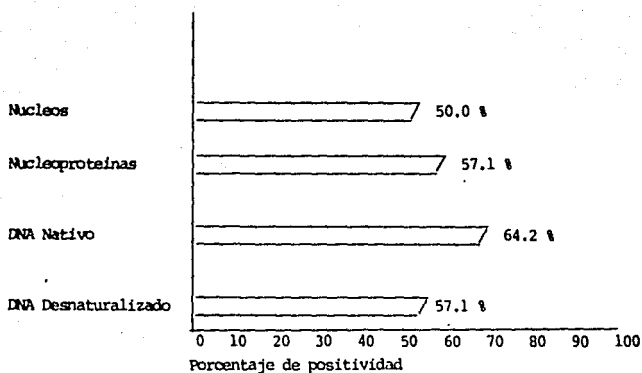


Fig 7. Determinación de anticuerpos antinucleares en 14 pacientes portadores de LES.

En la electroforesis de proteínas séricas se obtuvieron los siguientes datos:

Proteínas totales.- Normales en 13 casos (92.8%) y bajas en 1 caso (7.2%).

Seroalbúminas .- Se mantuvieron bajas en 14 casos (100 %).

Globulinas Alfa I.- Se elevaron en 7 casos (50 %) en 6 estuvieron normal (42.8%), y en 1 se cuantificó baja (7.2%)

Globulina Alfa II.- Se cuantificaron elevadas en 10 casos (71.4 %) y en 4 fueron normales (28.5%).

Globulinas Beta .- Elevados en 7 casos (50.0%), en 6 fueron normales - y en 1 caso se detmínaron bajas.

Globulinas Gama .- Se cuantificaron elevadas en 12 casos(85.7%) y en dos casos estuvieron normales (14.2%).

Las determinaciones anteriores se observan en la Fig.8

Determinación de complemento hemolítico.- Solamente en dos de los casos pudo documentarse una disminución de C₃, en 11 casos el complementamiento hemolítico fué normal y en un caso se documentó elevación del mismo.

Biopsia de piel y músculo.- Se llevó a cabo en todos los pacientes y esta fué positiva para Lupus Eritematoso Sistémico en el 100 % de los casos. - Las lesiones más comúnmente encontradas fueron:

fragmentación de la colágena, Infiltrados perivasculares crónicos, areas-deneccrosis fibrinoide.En algunos de los casos se llevó a cabo inmunofluorescencia sin embargo no se menciona en el estudio ya que no fué llevada a cabo en el 100 de los casos.

Biopsia Renal Percutanea.- Tres pacientes que presentaban datos compatibles con un síndrome Nefrótico se sometieron a este estudio, se logró observar la imagen clásica de asas de alambre en los tres casos."

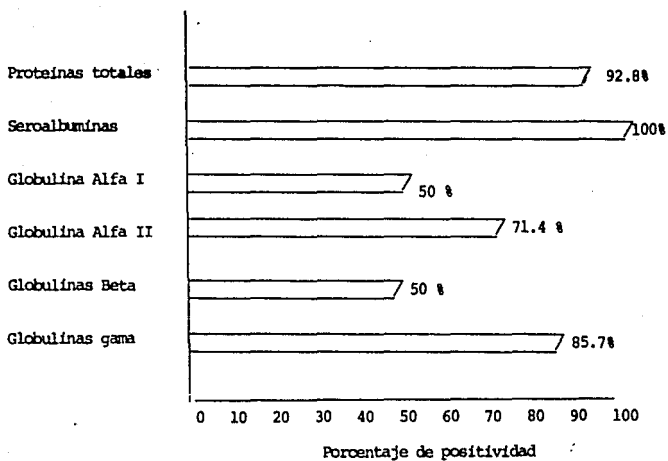


Fig 8 Electroforesis de proteínas en 14 pacientes portadores de LES.

DISCUSION.

En este estudio de revisión se describen las manifestaciones clínicas y de laboratorio que se encontraron en 14 pacientes que fueron estudiados en el Hospital Central de Concentración Norte de Petróleos - Mexicanos en el Servicio de Medicina Interna entre los años de 1977 a - 1983. Desafortunadamente no se logró llevar a cabo una correlación entre los hallazgos clínicos y de laboratorio con respecto al pronóstico debido a que la gran mayoría de nuestros enfermos son pacientes foráneos a los cuales posterior a confirmar el diagnóstico son remitidos a su lugar de origen para su control.

Los pacientes portadores de insuficiencia renal secundaria a una glomerulonefritis lúpica se puede asegurar que el pronóstico es - sombrío como ya se ha observado en otras series de pacientes publicados (9) y principalmente cuando el paciente desarrolla un síndrome nefrótico. En nuestra casuística dos de los 3 pacientes que se corroboró por biopsia renal percutánea lesiones compatibles con LES fallecieron en término de tres años.

La estadística en cuanto a las manifestaciones clínicas del - LES muestra que la artritis y artralgias son los síntomas más frecuentes como se ha reportado en la literatura mundial como lo demuestran los - trabajos de Charles L Christian. (10) En nuestra experiencia personal de - tectamos estos síntomas en 11 de los pacientes incluidos.

La linfadenopatía también se observó en una gran cantidad de - los pacientes (71.4%) estudiados. Se ha referido por algunos autores - que este signo es más frecuentemente observado en niños con LES que - en adultos. (10)

La enfermedad del sistema nervioso central en el LES obedece - a lesiones vasculares focales las cuales son responsables de los acci- - dentes vasculares, neuropatías etc. Estudios postmortem del cerebro de - pacientes fallecidos por LES se ha encontrado cerca del Cortex micro- - infartos y gliosis alrededor de los vasos pequeños. (11) En muestra - revisión únicamente dos pacientes presentaron síntomas neurológicos en uno - de ellos por estudio angiográfico cerebral se demostró lesiones secunda - rias a vasculitis.

El descubrimiento de las Células LE ha sido íntimamente rela- - cionada con el estudio de los anticuerpos antinucleares como ya se co-

mentó anteriormente. Por lo general los anticuerpos de DNA se han dividido en dos grandes grupos:

- a).-Anticuerpos de DNA con doble hélice (ds DNA). (12, 13, 14)
- b).-Anticuerpos de DNA con hélice simple (ss DNA). (12,13, 14)

La significancia de los anticuerpos reactivos en Ds/ss DNA (generalmente se refieren a DNA nativo) es que ocurren con títulos elevados en el LES y pueden ser causa importante en la nefritis por complejos inmunes (13). 9 de los pacientes estudiados por nosotros presentaron títulos elevados para el DNA nativo sin embargo no pudimos saber si estos pertenecían a los subtipos ds/ss . El DNA desnaturizado se presentó en 8 pacientes - característicamente las pacientes que tenían títulos elevados de DNA nativo y desnaturizado presentaron nefropatía lúpica.

Evidencias importantes sugieren que el LES es una enfermedad - en la que existe un defecto en la inmunoregulación, y se ha observado una hiperactividad del Linfocito B la cual se manifiesta por una hipergamaglobulinemia, aumento en el número de anticuerpos. (14) En nuestra determinación de inmunoglobulinas se observó hipergamaglobulinemia en 9 pacientes de los cuales siete de ellos enran por IgG, uno por IgA, y el último por IgM.

En cuanto al complemento hemolítico se encontró disminuido en un solo paciente. La electroforesis de proteínas séricas persistentemente presentaron elevación de las gamaglobulinas (14) lo cual ocurrió en el 85.7% de los casos estudiados.

Se ha mencionado que el índice de sedimentación globular no es una buena fuente para saber si la enfermedad se encuentra activa (Hughes—1977) . Esto es porque tiene a elevarse en infecciones intercurrentes . Se ha pregonizado que las determinaciones de PCR son un buen índice de actividad del LES (15) en cuanto a nuestros pacientes pudimos constatar que tanto la sedimentación globular así como la PCR se encontraban elevadas en el mismo porcentaje (57.1) cuando sospechamos que los pacientes estaban en fase activa de la enfermedad.

Estudios repetidos de tomas de biopsia de piel y músculo en pacientes con actividad lúpica han demostrado depósitos de inmunoglobulinas en la unión demoe epidémica (17) sin embargo esto permanece aún en discusión. En nuestra experiencia la biopsia de piel y músculo fué tomada cuando los pacientes presentaban signos de actividad y aunque no se realizó inmunofluorecencia en todos los casos en aquellos en los cuales fué llevada a cabo si se observaron depósitos de inmunoglobulinas en la unión demoe epidémica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Charles L Christian.
Rev. Arthritis and Rheumatism.
Vol. 25. No. 7. 1982.
Pag. 887,888.
- 2.- Edmund Dubois.
Lupus Erythematosus Test Book.
Second Edition 1974.
Pag. 1, a 9.
- 3.- Harrison, Isselbacher, Adams, Branwald, Petersdorf, and Wilson.
Principles of Internal Medicine.
Ninth Edition 1980.
Pag. 172.
- 4.- Arthur Guyton.
Fisiología Médica.
4ta Edición. 1971.
Pag. 124 y 317.
- 5.- Peter H Schur.
Complement and Lupus Erythematosus.
Rev. Arthritis and Rheumatism.
vol. 25 No 7 1982.
- 6.- María Malstrom.
Scandinavian Journal of Rheumatology 1975.
The Nature of the Inflammatory Process in the Teeth Supporting
Tissues of the Patients with Rheumatoid Disease.
Paginas. 9 a 13.

- 7.- Ralph C Williams.
Rev. Arthritis and Rheumatism
Vol. 25 No. 7 1982.
Paginas 810 a 811.
- 8.- Coombs y Gell.
The clasification of alergic reactions responsible of clinical hypersensibility and desease in clinical aspects of immunology
(RA Coombs, and PG Gell) Blackwell, Oxfor 1961.
paginas 575.
- 9.- Robert T. Macluskey.
The value of the biopsy in Lupus Erythematosus .
Rev. Arthritis and Rheumatism.
Vol. 25 no 7. 1982.
Pag. 867 a 875.
- 10.-E Carwile LeRoy.
Overlap features of Conective Tissue Disease.
Rev. Arthritis and Rheumatism
Vol. 25 no. 7 1982.
Pag. 889 a 890.
- 11.-Ellis SC. VERATY MA.
Central nervosus sistem involment in Systemic Lupus Erythematosus.
Rev. Arthritis and Rheumatism.
vol. 8 1979.
Pag. 212 a 221
- 12.-Arana R. Seliman PII.
Antibodies to Native and Denature Deoxyribonucleic Acid in Systemic
Lupus Erythematosus.
J. Clinic Invest. 46: 1867 a 1882. 1967.

- 13.- Tam EM. Schur PH. Carr RI. Kunkel HG.
Deoxynucleic Acid (DNA) in the patients with Lupus Erythematosus.
J. Clin. Invest. 45: 1732-1740 1966.
- 14.- Paul LS. Tan, Gerard TM. Pang. Gail Cullinase and Douglas W.
Immunoglobulin-Secreting cell in LES.
Correlation with Disease Activity.
The Journal of Rheumatology.
Vol. 7 No 6 1980.
- 15.- GJ Beker, M Walburger, GRV Hughes, and MB Pepys.
Value of Reactive protein mesurament in the investigation of fiber
in Systemic Lupus Erythematosus.
Annals of the Rheumatic Diseases
Vol. 39 1980.
Pag 50 a 52.
- 16.- Stanley P Ballou and Irving Kushner.
Lupus Erythematosus Patiens who lack detectable anti DNA clinical
features and survival.
Rev. Arthritis and Rheumatism.
Vol. 25 no. 9 1982.
- 17.- Kevin B. Kulick. Thomas T Provost and Morris Reichlin.
Antibodies to single stranded DNA in patiens with Discoid Lupus
Erythematosus.
Rev. Arthritis and Rheumatism.
Vol. 25 No.6 1982.
- 18.- Naomi Rothfield and Cathy Marino.
Studies of Repeat skin biopsies of nonlesonalskin in patiens with
Systemic Lupus Erythematosus.
Arthritis and Rheumatism.
Vol. 25 no 6 1982.