

# El laboratorio en las enfermedades reumáticas autoinmunes

José Fernando Molina Restrepo<sup>1</sup>

**Resumen:** las enfermedades reumáticas autoinmunes son un grupo de padecimientos crónicos de etiología desconocida, que pueden compartir manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio similares, lo cual puede dificultar un diagnóstico acertado para el clínico que se enfrenta por primera vez a este tipo de pacientes. El diagnóstico temprano de las enfermedades reumáticas autoinmunes es de gran importancia y los resultados del laboratorio pueden ser de gran utilidad, siempre y cuando sean interpretados en el contexto clínico del paciente. Es bien conocido que un diagnóstico y un tratamiento tempranos conllevan a una disminución de la morbilidad y mortalidad en los pacientes reumáticos. Las enfermedades reumáticas autoinmunes generalmente se caracterizan por la producción de reactantes de fase aguda y de autoanticuerpos que reconocen una gama variada de antígenos nucleares y citoplasmáticos, los cuales ayudan en el diagnóstico diferencial de estos desórdenes, que incluyen la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren, entre otros. Este módulo tiene como finalidad guiar al clínico en el proceso de un diagnóstico temprano de las principales enfermedades reumáticas autoinmunes, incluyendo su diagnóstico diferencial por el laboratorio.

**Palabras clave:** enfermedades reumáticas autoinmunes, clínica, diagnóstico, laboratorio

**Molina-Restrepo JF.** El laboratorio en las enfermedades reumáticas. Medicina & Laboratorio 2007; 13: 11-33.

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 60. Editora Médica Colombiana S.A., 2007®.



Las enfermedades reumáticas representan un grupo heterogéneo de más de 200 padecimientos diferentes, las cuales tienen en común, además de desconocerse su etiología en la mayoría de las mismas, el cursar con inflamación y/o dolor, localizado o generalizado, en las diversas estructuras del aparato musculoesquelético y, con mucha frecuencia, con alteraciones autoinmunes y compromiso sistémico [1].

El diagnóstico de una enfermedad reumática requiere un análisis integrado de los síntomas del paciente, el examen físico y las pruebas diagnósticas. Los exámenes de laboratorio y los estudios de imágenes pueden orientar o confirmar la presencia de alguna enfermedad reumática autoinmune pero por sí solos no son útiles, e inclusive pueden causar gran confusión si no están respaldados por un buen interrogatorio y examen físico detallado.

El laboratorio en las enfermedades reumáticas autoinmunes incluye la detección de autoanticuerpos específicos y no específicos tanto para el diagnóstico como para el seguimiento clínico del paciente. También se pueden utilizar como predictores de la enfermedad; se ha reportado que la aparición de anticuerpos puede anteceder los síntomas por varios años, como es el caso de los anticuerpos anti-DNA en el lupus eritematoso sistémico y los anti-CCP en la artritis reumatoide [2-4].

<sup>1</sup> Médico especialista en Medicina Interna y Reumatología. Profesor Asociado de Reumatología, CES. Clínica Las Américas, Medellín, Colombia. Correspondencia: Calle 4 Sur No. 43AA-26, consultorio 320, Medellín, Colombia. e-mail: jfmolina@une.net.co

Es bien conocido que un diagnóstico y un tratamiento tempranos conllevan a una disminución de la morbilidad y mortalidad en los pacientes reumáticos. Hoy en día se acepta que una estrategia terapéutica temprana es básica para retardar el curso normal de la enfermedad, un ejemplo de ello es lo que sucede con la artritis reumatoide. Hasta el momento no existe cura para la artritis reumatoide; sin embargo, los avances en las estrategias terapéuticas, incluidos el tratamiento con medicamentos modificadores de la enfermedad reumática (DMARDs) y agentes biológicos que bloquean el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), permiten alcanzar y mantener la remisión en tanto se haya hecho un diagnóstico temprano.

Este módulo tiene como finalidad guiar al clínico en el proceso de un diagnóstico temprano de las principales enfermedades reumáticas autoinmunes, incluyendo su diagnóstico diferencial por el laboratorio. En la primera parte del módulo se revisan algunos aspectos importantes en el enfoque clínico de los pacientes con sospecha de alguna de estas enfermedades y posteriormente se describen las pruebas de laboratorio más importantes para su diagnóstico y seguimiento.

## **Enfoque clínico**

### **Artritis reumatoide**

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica autoinmune, crónica, cuya etiología es multifactorial y no existe una causa específica establecida. La expresión de la enfermedad podría obedecer a una combinación de aspectos inmunes, ambientales, endocrinos y genéticos. Puede presentarse a cualquier edad, pero la mayoría de los casos se encuentran entre la tercera y quinta décadas de la vida. Afecta principalmente al sexo femenino en una proporción de 3 a 1. La incidencia se encuentra en promedio entre 20 a 50 casos por 100,000 habitantes por año y su prevalencia es en promedio del 1%.

El diagnóstico de la artritis reumatoide es básicamente clínico y depende en gran parte de una historia adecuada y cuidadosa. Establecer el diagnóstico preciso lo antes posible ha llegado a ser un imperativo fundamental en esta enfermedad. Todos los tratamientos modernos hacen énfasis en la necesidad de su implementación precoz, porque cuanto antes se trate, mayores son las posibilidades de buena respuesta, con el fin de prevenir el daño articular y mejorar la supervivencia de los pacientes [5].

Ningún hallazgo al examen clínico ni ninguna prueba de laboratorio es patognomónico de la enfermedad, de ahí el desarrollo por parte del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de un grupo de 7 criterios clínicos y de laboratorio (ver **tabla 1**) [6], los que sin haber sido creados con fines diagnósticos en un comienzo, ahora son así empleados en general. Con fines de estudio se requiere la presencia de 4 de los 7 criterios para hacer el diagnóstico de artritis reumatoide. En el caso de los cuatro primeros criterios, estos deben estar presentes al menos durante seis semanas. Estos criterios han recibido críticas por no considerar en especial el compromiso de los pies, que para algunos pacientes es muy frecuente y a veces precede al de las manos, y por tener que esperar seis semanas para asegurar el diagnóstico. Este lapso se planteó para diferenciar la artritis reumatoide de artropatías virales, que habitualmente duran menos. A pesar de estas limitaciones, estos criterios han demostrado ser útiles para considerar el diagnóstico de artritis reumatoide.

Alrededor del 90% de los enfermos con artritis reumatoide tienen alguna forma de incapacidad al cabo de 20 años de evolución y el daño estructural ocurre tempranamente en esta enfermedad [7]. Van der Heijde y colaboradores, han señalado que el 75% de los enfermos con artritis

**Tabla 1.** Criterios para el diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología\* [6]

Crterios	Definición
1. Rigidez matutina	Rigidez matutina en y alrededor de las articulaciones de al menos una hora de duración antes de su mejoría máxima
2. Artritis de tres o más áreas articulares	Al menos tres áreas articulares tienen que presentar simultáneamente edema de tejidos blandos o líquido sinovial (no sólo crecimiento óseo), observados por un médico. Las 14 posibles áreas articulares son las IFP, MCF, muñecas, codos, rodillas, tobillos y MTF
3. Artritis de las articulaciones de las manos	Manifestada por edema en al menos una de las siguientes áreas articulares: muñeca, MCF o IFP
4. Artritis simétrica	Compromiso simultáneo de las mismas áreas articulares (como se exige en 2) en ambos lados del cuerpo (se acepta la afección bilateral de IFP, MCF o MTF aunque la simetría no sea absoluta)
5. Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos, sobre prominencias óseas o en superficies extensoras o en regiones yuxtaarticulares, observados por un médico
6. Factor reumatoide sérico	Presencia de factor reumatoide sérico por cualquier método que sólo sea positivo en menos de 5% de la población normal
7. Alteraciones radiográficas	Alteraciones típicas de artritis reumatoide en las radiografías posteroanteriores de las manos y de las muñecas, que deben incluir erosiones o una descalcificación ósea localizada evidente en las articulaciones afectadas o adyacente a ellas (los cambios osteoartíticos no sirven como criterio)

\* Para clasificar a un paciente con artritis reumatoide, éste debe presentar al menos 4 de los 7 criterios. Los criterios del 1 al 4 deben estar presentes durante al menos 6 semanas. Convenciones: IFP: interfalángicas proximales; MCF: metacarpofalángicas; MTF metatarsofalángicas.

reumatoide temprana tienen erosiones, las que se desarrollan en los primeros dos años de la enfermedad [8]. En años recientes se ha podido establecer que el tratamiento precoz de la artritis reumatoide, en los primeros meses, en forma agresiva con DMARDs (solos o en combinaciones), a los que se les han agregado agentes biológicos, puede retardar significativamente la progresión de la enfermedad, mejorando la calidad de vida y disminuyendo la mortalidad [9-11]. Sin embargo, no siempre es fácil precisar si los síntomas que presenta el paciente en un comienzo son por artritis reumatoide o por alguna otra condición, como por ejemplo otra enfermedad del tejido conectivo, o por espondiloartropatía, o debido a una infección viral. En las primeras semanas o meses de la enfermedad, los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología no son tan eficientes, de ahí entonces los esfuerzos en precisar el diagnóstico en estas etapas iniciales [9]. Se trata de establecer si se está frente a una artropatía inflamatoria y si es así, si ésta será persistente o pasajera.

Esto ha significado un esfuerzo por buscar factores pronósticos y por precisar cuáles son los elementos clínicos que orientan hacia la progresión radiológica y hacia la incapacidad funcional en estas fases precoces de la enfermedad. Los resultados han sido heterogéneos [7], pero hay elementos comunes que se consideran factores de riesgo y que se observan al comienzo de la enfermedad. Entre ellos, tener mayor edad, una duración de la enfermedad mayor de 12 semanas, tener factor reumatoide positivo, ser mujer, tener compromiso de las manos, compromiso de articulaciones grandes, tener más de dos articulaciones inflamadas, tener VSG mayor de 30 mm/h, tener el genotipo HLA DR 0401/0404, 0405 y tener proteína C reactiva elevada.

## **Lupus eritematoso sistémico**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida, muy heterogénea, que se caracteriza por presentar múltiples anomalías inmunológicas y compromiso de muchos órganos. Afecta principalmente al sexo femenino en proporción de 9 a 1, con mayor incidencia entre la segunda y la quinta décadas de la vida; en niños y ancianos esta relación es menor. Los diferentes subgrupos tienen características clínicas e inmunológicas variadas; por consiguiente el tratamiento y el pronóstico difieren [12]. En el lupus eritematoso sistémico, como enfermedad autoinmune clásica, numerosos factores son importantes en su patogénesis y es posible que desempeñen un papel mayor o menor en cada paciente. Se caracteriza por presentar múltiples anomalías celulares del sistema inmune, formación de autoanticuerpos y complejos inmunes, y finalmente daño celular. Si bien su etiología es desconocida, es una entidad multifactorial; los factores predisponentes son de naturaleza genética, ambiental y hormonal.

El lupus eritematoso sistémico no tiene ningún patrón clínico característico y sus manifestaciones son muy variadas. Puede empezar en forma aguda con lesiones multisistémicas, o presentarse con compromiso de un solo órgano. En las primeras fases de la enfermedad, los signos y los síntomas pueden ser muy sutiles y simular otras entidades.

Los síntomas constitucionales, como fiebre, debilidad, fatiga, pérdida de peso y malestar general, son bastante frecuentes y pueden ser la primera evidencia de la enfermedad; la fatiga, es uno de los más comunes, a pesar de poca actividad física, y con frecuencia no guarda relación con los hallazgos de laboratorio; además, es común encontrar fibromialgia asociada a lupus eritematoso sistémico, la cual suele ser la causa más importante de la fatiga.

El diagnóstico puede ser sencillo, como sucede en personas con compromiso multisistémico y anticuerpos antinucleares positivos, o difícil durante el curso crónico de la enfermedad o cuando se encuentra una manifestación aislada como nefritis, artritis, trombocitopenia, anemia hemolítica, etc. En general, el diagnóstico se establece cuando una constelación de aspectos clínicos se asocia con serología positiva o cambios histopatológicos definidos. En 1971 la Asociación Americana de Reumatología (ARA), actualmente Colegio Americano de Reumatología, estableció 11 criterios para el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico, que fueron modificados en 1982 [13], y nuevamente en 1997 [14] (ver **tabla 2**). Se acepta que una persona puede tener lupus eritematoso sistémico cuando cuatro o más de los criterios se presentan en forma sucesiva o simultánea durante cualquier período de observación. Sin embargo, estos criterios se establecieron principalmente para clasificación de pacientes para estudios epidemiológicos, más que para el diagnóstico de un caso individual; por lo tanto, no se puede negar que un paciente padece lupus eritematoso sistémico, porque solamente tiene dos o tres criterios, en presencia de marcadores inmunológicos definidos.

Los ANA son el hallazgo serológico más trascendente para afirmar o negar la impresión clínica y aunque no existe ningún examen totalmente específico, la interpretación juiciosa y adecuada de varios de ellos contribuye a corroborar o negar el diagnóstico. La gran mayoría de los pacientes desencadenan anomalías inmunológicas y hematológicas durante el curso de la enfermedad; las primeras son las más importantes, pues algunas desempeñan papel en la patogenia y sus fluctuaciones guardan relación con los períodos de exacerbación y de remisión.

Los exámenes de laboratorio se deben valorar dentro de un contexto clínico, teniendo en cuenta que aportan elementos diagnósticos que forman parte de los criterios de clasificación propuestos por el Colegio Americano de Reumatología [13]. La presencia de anticuerpos antinucleares,

**Tabla 2.** Criterios de clasificación para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico\* [14]

1.	Erupción malar: eritema fijo, plano o alto sobre las eminencias malares que no suele afectar los surcos nasogenianos
2.	Erupción discoide: placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas
3.	Fotosensibilidad: erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico
4.	Úlceras en mucosas: ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico
5.	Artritis: artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame
6.	Serositis: pleuritis o pericarditis documentada por electrocardiograma o frote o evidencia de derrame pericárdico
7.	Enfermedad renal: proteinuria persistente mayor a 0,5 g/día o cilindros celulares
8.	Trastorno neurológico: convulsiones o psicosis en ausencia de otra causa conocida
9.	Trastorno hematológico: anemia hemolítica o leucopenia ( $< 4.000/\text{mm}^3$ ) o linfopenia ( $< 1.500/\text{mm}^3$ ) o trombocitopenia ( $< 100.000/\text{mm}^3$ ) en ausencia de medicamentos que produzcan esta alteración
10.	Trastorno inmunológico: títulos anormales de anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-ds DNA); o de anticuerpos anti-Sm; o de anticuerpos anti-fosfolípidos basados en niveles anormales de anticuerpos anti-cardiolipina IgG o IgM, un resultado positivo para anticuagulante lúpico utilizando un método estándar, o un resultado falso positivo en una prueba serológica para sífilis (VDRL) que persiste por lo menos durante 6 meses y se confirma como negativa por una prueba de inmovilización de <i>Treponema pallidum</i> o por una prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-absorbido)
11.	Anticuerpo antinuclear: un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico

\*Cualquier combinación de cuatro o más de los 11 criterios, bien documentada durante cualquier intervalo de la historia del paciente, hace el diagnóstico de LES (especificidad y sensibilidad son del 95% y 75%, respectivamente)

anticuerpos anti-DNA nativo (o de doble cadena), anti-Sm, leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, prueba de Coombs positiva, proteinuria igual o mayor de 0,5 g en la orina de 24 horas y falsa reacción serológica para la sífilis, cumplen con este objetivo. Es preciso, para cada dato de laboratorio, determinar su sensibilidad y especificidad. Por ejemplo, la determinación de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia tiene gran sensibilidad (95%), pero baja especificidad. Los anticuerpos anti-DNA nativo tienen menor sensibilidad pero mayor especificidad e igual ocurre con los anticuerpos anti-Sm. También otros exámenes de laboratorio, como la cuantificación de proteinuria de 24 horas, las pruebas de función renal (urea, creatinina), la valoración hematológica (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) y la inmunológica (anti-DNA nativo, C3, C4, complemento total hemolítico –CH50–, prueba de Coombs) son importantes en el diagnóstico y en el seguimiento de los pacientes.

Además, por medio del laboratorio se pueden evidenciar complicaciones como infecciones, compromiso de órganos mayores y síndromes vasculíticos (mediante la determinación de anticuerpos antifosfolípidos) que pueden tener implicaciones terapéuticas. Igualmente, mediante las pruebas de laboratorio, se pueden decidir medidas profilácticas, como ocurre en las mujeres embarazadas con anticuerpos anti-Ro/SSA, quienes pueden tener hijos con lupus neonatal con bloqueo aurículo-ventricular completo congénito, o en las pacientes con abortos recurrentes con anticuerpos antifosfolípidos positivos.

Finalmente, se debe enfatizar que cualquier resultado de laboratorio, valorado aisladamente, puede inducir a errores de diagnóstico, como por ejemplo, la presencia de anticuerpos antinucleares en el lupus inducido por medicamentos o en pacientes con hepatitis autoinmune o con endocarditis bacteriana subaguda. Un correcto análisis clínico y la correlación inteligente con los informes del laboratorio son de gran valor para establecer un diagnóstico preciso y poder adoptar las medidas terapéuticas adecuadas.

## **Síndrome de Sjögren**

El síndrome de Sjögren es una enfermedad crónica, autoinmune, con una prevalencia en la población general de alrededor 1%, con una relación 9:1 entre mujeres y hombres, muy similar a la de la mayoría de enfermedades autoinmunes. Puede ser de carácter primario o secundario a otra enfermedad autoinmune, como la artritis reumatoide [15].

El síndrome de Sjögren es una enfermedad caracterizada por resequedad de las mucosas, principalmente la oral (xerostomía) y la ocular (xeroftalmía), debido a la disminución o ausencia de secreciones glandulares.

El carácter autoinmune de la enfermedad está dado por la presencia de autoanticuerpos (en suero y saliva), algunos de ellos con propiedades patógenas comprobadas, por la ausencia de un agente etiológico conocido, y por las características histopatológicas.

Inicialmente definido como una exocrinopatía autoinmune, el síndrome de Sjögren primario es considerado actualmente como una epitelitis autoinmune, dado que el epitelio de las glándulas exocrinas parece ser el blanco de la respuesta inflamatoria [16].

Tal como se ha mencionado anteriormente, el síndrome de Sjögren es una enfermedad crónica, generalmente bien tolerada, cuyo diagnóstico se realiza, en la mayoría de las veces, al cabo de varios años de inicio de la enfermedad. Esto conlleva a que no todos los pacientes sean diagnosticados en el mismo momento evolutivo, por lo que los resultados de las pruebas diagnósticas también pueden variar. En los casos de pacientes con síndrome de Sjögren secundario, la importancia de los signos y síntomas de la enfermedad de base pueden enmascarar la existencia del síndrome de Sjögren asociado.

El diagnóstico del síndrome de Sjögren se basa fundamentalmente en la demostración de que existe una queratoconjuntivitis seca y una xerostomía en el contexto de una enfermedad autoinmune. Sin embargo, la biopsia de las glándulas salivales menores es la técnica por excelencia para confirmar el diagnóstico del síndrome de Sjögren [17].

Desde el primer congreso internacional sobre el síndrome de Sjögren desarrollado en Copenhague en 1986, se han realizado numerosos esfuerzos para establecer unos criterios unificados para el diagnóstico del síndrome de Sjögren [18]. El problema más importante radica que no existe un «patrón oro» para su diagnóstico.

Se han propuesto en los últimos años hasta 10 criterios distintos para el diagnóstico del síndrome de Sjögren [19]. El último consenso europeo-americano probablemente se consolidará como la pauta diagnóstica a utilizar [20]. El cambio más importante con respecto a los criterios europeos se basa en la existencia imprescindible de una biopsia de glándula salival patológica y/o anti Ro/La positivos para el diagnóstico de un síndrome de Sjögren. En la **tabla 3** se observan los criterios revisados para la clasificación internacional del síndrome de Sjögren [20].

**Tabla 3.** Criterios revisados para la clasificación internacional del síndrome de Sjögren [20]

I.	Síntomas oculares: una respuesta positiva de al menos una de las siguientes preguntas: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ¿Ha presentado molestias por ojo seco diariamente, en forma persistente por más de 3 meses?</li> <li>2. ¿Tiene sensación recurrente de arenilla o tierra en los ojos?</li> <li>3. ¿Usa lágrimas artificiales más de tres veces al día?</li> </ol>
II.	Síntomas orales: una respuesta positiva de al menos una de las siguientes preguntas: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ¿Ha presentado sensación diaria de boca seca por más de 3 meses?</li> <li>2. ¿Tiene en forma recurrente y persistente inflamación de glándulas salivales?</li> <li>3. ¿Ingiere frecuentemente líquidos para ayudar a deglutir alimentos secos?</li> </ol>
III.	Signos oculares: evidencia objetiva de compromiso ocular definido como el resultado positivo de al menos uno de las siguientes dos pruebas: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Test de Schirmer, realizado sin anestesia (<math>\leq 5</math> mm en 5 minutos)</li> <li>2. Puntaje de rosa de Bengala (<math>\geq 4</math> de acuerdo con el sistema de puntuación de van Bijsterveld)</li> </ol>
IV.	Histopatología: presencia de 1 o más focos (aglomerados de 50 o más células inflamatorias) por 4 mm <sup>2</sup> de tejido glandular
V.	Evidencia objetiva de compromiso de glándulas salivales, definido por un resultado positivo de al menos una de las siguientes pruebas diagnósticas: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Flujo de saliva de glándula no estimulada (<math>\leq 1,5</math> mL en 15 minutos)</li> <li>2. Sialografía parotídea mostrando la presencia de sialectasia difusa, sin evidencia de obstrucción en el conducto mayor</li> <li>3. Centellografía de glándulas salivales mostrando retardo en la captación, concentración reducida y/o retardo en la excreción del trazador</li> </ol>
VI.	Autoanticuerpos: presencia en suero de los siguientes autoanticuerpos: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anticuerpos para antígenos Ro(SSA) o La(SSB), o ambos</li> </ol>

### Reglas revisadas para la clasificación

Para síndrome de Sjögren primario:

En pacientes sin ninguna enfermedad potencialmente asociada, el síndrome de Sjögren primario puede ser definido por lo siguiente:

1. La presencia de cuatro de los seis ítems es indicativo de síndrome de Sjögren primario, siempre y cuando cualquiera de los ítem IV (histopatología) o VI (serología) sea positivo
2. La presencia de tres de los cuatro ítems de los criterios objetivos (que son, ítems III, IV, V y VI)
3. Esta clasificación es un método alternativo válido y debería ser más apropiadamente utilizado en estudios clínico-epidemiológicos

Para síndrome de Sjögren secundario:

En pacientes con una enfermedad potencialmente asociada (por ejemplo, otra enfermedad bien definida del tejido conectivo), la presencia del ítem I o ítem II más dos de los ítems III, IV y V puede ser considerado como indicador de síndrome de Sjögren secundario

Criterios de exclusión:

- Antecedente de tratamiento previo con radiación en cabeza y cuello
- Infección por virus de Hepatitis C
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
- Linfoma pre-existente
- Sarcoidosis
- Enfermedad de injerto versus huésped
- Uso de drogas anticolinérgicas

## **Escleroderma**

La escleroderma es un término amplio que abarca la escleroderma localizada (confinada a la piel) y la escleroderma sistémica. La escleroderma sistémica es una enfermedad inflamatoria crónica del tejido conectivo, de causa desconocida, que produce engrosamiento de la piel, fibrosis, anomalías estructurales de pequeños vasos sanguíneos, pérdida del músculo liso de los órganos internos y pérdida progresiva de funciones viscerales y cutáneas [21]. Hasta la actualidad no existe ninguna hipótesis unificada que explique su patogénesis. Sin embargo, anomalías fundamentales en al menos tres tipos de células están íntimamente implicadas en el desarrollo de las manifestaciones clínicas y patológicas de la enfermedad. Estos tres tipos de células son: (1) fibroblastos; (2) células endoteliales; y, (3) células del sistema inmunológico, en particular, linfocitos T y B. Las alteraciones funcionales en estas células ocasionan la característica triada de cambios patológicos en la escleroderma sistémica: fibrosis cutánea y visceral severa, obliteración del lumen de pequeñas arterias y arteriolas, y anomalías en la inmunidad humoral y celular [22]. En los últimos 30 años, el estudio de la escleroderma sistémica ha evolucionado desde el concepto de que la enfermedad era debida puramente a la sobreproducción de colágeno por los fibroblastos afectados hasta la actual etapa en la cual es posible postular varios posibles procesos distintos y extremadamente complejos que pueden ocurrir en las fases iniciales de esta enfermedad.

La escleroderma sistémica a su vez, puede presentar dos modalidades principales: la escleroderma sistémica limitada, con infiltración cutánea distal a codos y rodillas, respetando el tronco, con relativo menor compromiso visceral y asociada a anticuerpos anticentrómero (en alrededor de dos tercios de los pacientes), y la escleroderma sistémica difusa, que produce compromiso cutáneo generalizado distal y proximal, mayor afectación orgánica y se asocia con anticuerpos anti-topoisomerasa I (también conocidos como Scl-70) [23]. El síndrome de CREST (calcinosis, Raynaud, compromiso esofágico, esclerodactilia y telangiectasias), se considera actualmente como una escleroderma sistémica limitada.

Los síntomas iniciales son inespecíficos; astenia, fatigabilidad, poliartalgias, mialgias, edema de manos y de pies y fenómeno de Raynaud. Luego engrosamiento y escleroderma cutánea, y compromiso visceral, que generalmente aparece dentro de los tres primeros años de evolución. Con posterioridad aparecen frotos tendinosos y contracturas de los dedos de las manos, que producen limitación funcional. Tardíamente puede haber regresión parcial del compromiso cutáneo y aparición de telangiectasias y calcinosis de partes blandas [24].

La escleroderma en su forma clínica sistémica, al igual que el resto de las enfermedades difusas autoinmunes del tejido conectivo, presenta una variedad de autoanticuerpos (entre ellos, el anticentrómero y el anti-topoisomerasa I) que tienen gran valor diagnóstico, apoyan el mayor compromiso específico de ciertos órganos internos, y por ello pueden ser indicadores pronósticos [25].

## **Enfermedad muscular inflamatoria**

Las enfermedades inflamatorias del músculo se conocen también con el nombre de miopatías inflamatorias idiopáticas (entre ellas, la dermatomiositis y la polimiositis) y actualmente se consideran como un grupo heterogéneo de enfermedades en las que el sistema inmune participa de manera importante en su etiopatogénesis. Estas enfermedades se pueden presentar en forma aislada, o bien, asociadas a otras enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, a enfermedades malignas y en casos raros, asociadas a una infección o a la exposición a algún agente ambiental [26].

Aunque se han propuesto diversas clasificaciones para este grupo de padecimientos, ninguna ha sido validada en forma prospectiva ni tampoco se han estudiado de manera cuidadosa para determinar su utilidad en la práctica. El próximo año se cumplirán 30 años desde que Bohan y Peter publicaran los criterios de diagnóstico que han servido como estándar en los estudios de polimiositis y dermatomiositis [27, 28].

Estos criterios representaron en su momento un abordaje profundo de las manifestaciones clínicas de los pacientes en quienes se sospechaba la presencia de miositis. Aunque la etiología de este grupo de enfermedades es aún desconocida, los conceptos sobre la clasificación y la patogénesis han evolucionado en forma importante en los últimos 15 a 20 años, y aunque la polimiositis y la dermatomiositis se consideran enfermedades diferentes, están relacionadas entre sí [29] dentro del grupo de las miopatías inflamatorias idiopáticas, un grupo de enfermedades en las que el daño muscular es el resultado de una inflamación cuya causa se desconoce [30]. En estos últimos años se han desarrollado nuevos métodos de diagnóstico, principalmente algunas pruebas para detectar la presencia de autoanticuerpos en el suero de los pacientes (entre ellos, anti-Scl-70, anti-Jo-1 y anti-Mi-2), así como la resonancia magnética nuclear para el estudio de grupos musculares.

Un estudio multicéntrico reciente que se llevó a cabo en Japón propuso nuevos criterios para el diagnóstico de la polimiositis y la dermatomiositis [31]; en ellos se incluyeron los cinco criterios de Bohan y Peter, y se agregaron cuatro nuevos criterios, tres de los cuales (la artritis o artralgias, los signos de inflamación generalizada –fiebre, elevación de proteína C reactiva o de la eritrosedimentación– y la sensibilidad o dolor muscular) son manifestaciones comunes de enfermedades reumáticas que no se presentan en miopatías localizadas y en neuropatías. Debido a su poca especificidad, estos criterios no son particularmente útiles para establecer el diagnóstico en pacientes individuales. El otro nuevo criterio propuesto es la presencia del anticuerpo anti-Jo-1, y aunque representa un importante criterio nuevo, es solamente uno de los varios autoanticuerpos específicos de miositis que actualmente se han identificado.

Por otra parte, también en años recientes los autoanticuerpos se han utilizado para definir subgrupos de pacientes que son más homogéneos en varios aspectos, como son la asociación de datos clínicos, el pronóstico y la respuesta al tratamiento [32]. En general, el diagnóstico de las miopatías inflamatorias, al igual que el de otras enfermedades reumáticas, es complejo y frecuentemente se dificulta aún más por el inicio insidioso del padecimiento, por la presencia de síntomas de sobreposición y porque no se tiene una prueba diagnóstica definitiva. En la mayoría de las enfermedades reumáticas, los criterios de clasificación se han desarrollado para que puedan compararse poblaciones de pacientes de diferentes centros y en ocasiones de origen étnico diverso [33], y aunque no es el propósito fundamental, muchos médicos los utilizan como una guía para el diagnóstico de pacientes en forma individual.

A continuación se describirán las principales pruebas de laboratorio, disponibles en nuestro medio, para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes.

## **Laboratorio**

### **Eritrosedimentación**

También conocida como velocidad de sedimentación globular, es una prueba sencilla de laboratorio con una alta sensibilidad para detectar inflamación sistémica a expensas de una baja

especificidad. Mide la altura de los eritrocitos que caen en un tubo con sangre anticoagulada por unidad de tiempo (usualmente milímetros por hora). Normalmente los eritrocitos están cargados negativamente y se repelen, manteniéndose separados. En determinadas enfermedades hay un aumento de ciertas proteínas plasmáticas (reactantes de fase aguda como el fibrinógeno, las  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  globulinas y la albúmina, entre otras) que poseen una carga positiva. Éstas neutralizan la carga negativa de los eritrocitos, favoreciendo el fenómeno de rouleaux (aglutinación en forma de pilas de moneda), aumentando la sedimentación eritrocitaria. Hay otros factores que también pueden modificar la eritrosedimentación y se deben tener en cuenta; entre ellos, anomalías en los eritrocitos, el embarazo y algunos medicamentos como se observa en la **tabla 4** [34].

La eritrosedimentación varía con el sexo y la edad. En los niños se consideran valores normales hasta 10mm/h, en los adultos menores de 50 años entre 0 y 15 mm/h para los hombres, y entre 0 y 20 mm/h para las mujeres. Para los mayores de 50 años, el valor normal se obtiene dividiendo la edad del paciente por dos [35].

Se considera como la prueba tamiz en diferentes enfermedades inflamatorias, siendo de gran utilidad para diferenciar los procesos inflamatorios de los no inflamatorios. Se podría afirmar que la eritrosedimentación tiene mayor utilidad para el seguimiento, más que para el diagnóstico, de los pacientes reumáticos y de los pacientes con enfermedades no reumáticas, como infecciones y otras condiciones inflamatorias [36].

Debido a la baja sensibilidad de la prueba, se utiliza como criterio diagnóstico sólo para la artritis temporal y la polimialgia reumática, donde característicamente se presentan unos valores altos. A la inversa, unos valores normales no descartan un diagnóstico de artritis reumatoide,

**Tabla 4.** Factores que pueden afectar la eritrosedimentación [34]

<b>Aumentan</b>	<b>Disminuyen</b>	<b>La alteran sin significado clínico o con efecto dudoso</b>
Edad avanzada	Leucocitosis extrema	Obesidad
Sexo femenino	Policitemia	Temperatura corporal
Embarazo	Anormalidades en las proteínas:	Alimentación reciente
Anemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hipofibrinogenemia</li> <li>■ Hipogamaglobulinemia</li> <li>■ Disproteíemia con estados de hiperviscosidad</li> </ul>	Aspirina
Anormalidades de los eritrocitos:		Antiinflamatorios no esteroideos
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Macrocitosis</li> </ul>		
Factores técnicos:	Factores técnicos:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Problemas de dilución</li> <li>■ Temperatura elevada de la muestra</li> <li>■ Inclinación del tubo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Problemas de dilución</li> <li>■ Mezcla inadecuada de la muestra</li> <li>■ Formación de coágulos</li> <li>■ Tubo más corto</li> <li>■ Vibración durante la ejecución de la prueba</li> <li>■ Inclinación del tubo</li> </ul>	
Niveles elevados del fibrinógeno:	Anormalidades de los eritrocitos:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Infección</li> <li>■ Inflamación</li> <li>■ Malignidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Esferocitosis</li> <li>■ Acantocitosis</li> <li>■ Microcitosis</li> </ul>	

lupus eritematoso sistémico, vasculitis, enfermedad muscular inflamatoria o cualquier otra enfermedad reumática; un 5% de los pacientes con artritis reumatoide activa pueden tener valores de eritrosedimentación normales [37, 38].

Las determinaciones seriadas de la eritrosedimentación son de utilidad en el seguimiento de la artritis reumatoide, la arteritis temporal o de células gigantes y la polimialgia reumática. En especial si se determina conjuntamente con la proteína C reactiva sirve para evaluar la extensión y gravedad de la inflamación, hacer el seguimiento y determinar el pronóstico de los pacientes con artritis reumatoide. Por el contrario, no se le ha encontrado utilidad para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con lupus eritematoso sistémico o en las miopatías inflamatorias [36].

El resultado de la eritrosedimentación tiene cierto valor predictivo; un resultado más elevado se correlaciona con un proceso inflamatorio mayor. Valores de 100 mm/h se asocian con enfermedades inflamatorias más severas e incluso con neoplasias [39].

### **Proteína C reactiva**

La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda sintetizado en el hígado como respuesta a ciertas citoquinas, en particular a la interleuquina-6. Es un marcador inespecífico de inflamación. Se detectó por primera vez en 1930 en el suero de pacientes con neumonía aguda por neumococo. Se le dio el nombre de proteína C reactiva por su capacidad de precipitar el polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae* en presencia de calcio [40]. La principal función biológica de la proteína C reactiva es la habilidad de reconocer patógenos y células del huésped dañadas, mediando su eliminación con ayuda del sistema del complemento y de las células fagocíticas [41].

Como respuesta a un proceso inflamatorio o infeccioso, la proteína C reactiva se incrementa en las primeras 6 a 8 horas, alcanzando niveles pico a las 48 horas aproximadamente. Luego de resolverse el proceso inflamatorio o la destrucción de tejido, los niveles caen rápidamente, con un promedio entre 4 a 9 horas. Sin embargo, permanece elevada en procesos crónicos como la artritis reumatoide. Como prueba de ayuda diagnóstica para pacientes con sospecha de enfermedad reumática, no existe una ventaja clara de la proteína C reactiva sobre la eritrosedimentación. No obstante, la proteína C reactiva responde más rápidamente al estímulo inflamatorio (tarda horas en vez de días en aparecer y desaparecer) y no varía con la edad, sexo, morfología eritrocitaria y demás factores que sí afectan la eritrosedimentación [36].

De otra parte, la proteína C reactiva tiende a estar aumentada en personas obesas o que utilizan anticonceptivos orales [42-44]. En la **tabla 5** se enumeran las principales condiciones reumáticas y no reumáticas que se asocian con una proteína C reactiva aumentada.

En varias enfermedades reumáticas se presenta una buena correlación entre los valores de la proteína C reactiva y la actividad clínica de la enfermedad. Para la evaluación de las enfermedades inflamatorias reumáticas y no reumáticas, se consideran positivos para un proceso inflamatorio, valores mayores a 10 mg/L (o a 1 mg/dL, según la técnica utilizada en el laboratorio). Por ejemplo, en la artritis reumatoide, los valores superiores a 50 mg/L son factor de predicción de erosiones articulares. Existe otro grupo de enfermedades que se asocian con valores bajos de la proteína C reactiva; entre ellas, el lupus eritematoso sistémico, la polidermatomiositis, la escleroderma, la enfermedad mixta del tejido conectivo y la colitis ulcerativa [36]. Para la espondilitis anquilosante, ni la eritrosedimentación ni la proteína C reactiva parecen tener correlación con la actividad de la enfermedad [45].

**Tabla 5.** Condiciones reumáticas y no reumáticas asociadas con niveles aumentados de proteína C reactiva [34, 36]

Reumáticas	No reumáticas
Fiebre reumática	Infección bacteriana aguda
Artritis reumatoide	Tuberculosis pulmonar
Artritis psoriásica	Vasculitis sistémica
Espondilitis anquilosante	Trauma mayor
Artritis reactiva	Angina e infarto de miocardio
Gota	Resfriado común
Polimialgia reumática (arteritis de células gigantes)	Convulsiones
Vasculitis sistémica	Embarazo
Granulomatosis de Wegener	Ejercicio vigoroso
Síndrome de Behçet	Gingivitis
Lupus eritematoso sistémico	Pancreatitis
	Enfermedades malignas
	Infección de las mucosas (cistitis, bronquitis)
	Accidente cerebrovascular

También hay casos en los cuales los valores de la eritrosedimentación y la proteína C reactiva difieren (la eritrosedimentación alta y la proteína C reactiva normal o viceversa), dificultando su interpretación. No obstante, se cree que en general la eritrosedimentación refleja la severidad de la enfermedad en tanto que la proteína C reactiva es una medida de la inflamación [46]. El médico deberá apoyarse en otras pruebas de laboratorio, la clínica y las imágenes radiológicas.

En pacientes con lupus eritematoso sistémico y fiebre, la proteína C reactiva puede ayudar a diferenciar entre una enfermedad activa y un proceso infeccioso; valores mayores de 8 mg/dL sugieren un proceso infeccioso más que un lupus activo [47].

En los últimos años, con el desarrollo de técnicas más sensibles se ha logrado obtener una prueba ultrasensible que detecta cantidades mínimas de proteína C reactiva. Esto ha permitido demostrar una asociación entre los valores ligeramente elevados de proteína C reactiva (entre 1 y 10 mg/L) y el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular [48]. Inicialmente se pensaba que era un marcador de la inflamación vascular, pero estudios recientes indican que también juega un papel activo en la aterogénesis. Se puede detectar en las etapas tempranas durante el desarrollo de la placa y se cree que facilita todo el proceso aterogénico, desde el reclutamiento de los leucocitos en la pared arterial hasta la ruptura de la placa [49].

## **Factor reumatoide**

Desde su descubrimiento en los años 30, el factor reumatoide se ha convertido en una prueba diagnóstica de rutina para evaluar los pacientes con sospecha de enfermedades reumáticas, particularmente la artritis reumatoide. El factor reumatoide es un autoanticuerpo generalmente del tipo IgM, dirigido contra el fragmento Fc de las inmunoglobulinas IgG [50]. El factor reumatoide se puede presentar en enfermedades reumáticas y no reumáticas, como se observa en la **tabla 6** [36, 38]. Su principal utilidad clínica es en el diagnóstico de artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo y en la crioglobulinemia. Un

**Tabla 6.** Enfermedades reumáticas y no reumáticas con factor reumatoide positivo (%) [36, 38]

<b>Reumáticas</b>	<b>%</b>	<b>No reumáticas</b>	<b>%</b>
Artritis reumatoide	50% a 90%	Endocarditis bacteriana	25% a 50%
Síndrome de Sjögren	75% a 95%	Mayores de 70 años	10% a 25%
Lupus eritematoso sistémico	15% a 35%	Infecciones virales	15% a 60%
Esclerosis sistémica	20% a 30%	Sarcoidosis	5% a 30%
Polimiositis/Dermatomiositis	5% a 10%	Neoplasias	5% a 25%
Crioglobulinemia	40% a 100%	Enfermedad pulmonar intersticial	10% a 50%
Enfermedad mixta del tejido conectivo	40% a 60%	Enfermedades hepáticas crónicas	15% a 40%

resultado positivo alto puede ser indicativo de una de estas enfermedades. En general se puede afirmar que a mayor título de factor reumatoide, mayor es su especificidad y su valor predictivo positivo.

También se ha demostrado que la presencia de títulos altos de factor reumatoide en el suero de individuos sanos se asocia con mayor predisposición a desarrollar artritis reumatoide en un futuro; a mayor título, mayor probabilidad. Finalmente, tampoco es raro enfrentarse a un paciente con una enfermedad no reumática asociada con artralgia o artritis y con un factor reumatoide positivo, como es el caso de una infección viral, una enfermedad hepática o una endocarditis [51], esto puede conllevar a un diagnóstico y a un tratamiento erróneos. Es importante que el clínico no haga un diagnóstico basado únicamente en un resultado positivo de un factor reumatoide.

Existen varios métodos disponibles para la determinación del factor reumatoide. La prueba clásica se realiza por una técnica de aglutinación con eritrocitos de carnero. Sin embargo, actualmente métodos de nefelometría o turbidimetría son los mejores por su mayor sensibilidad y especificidad, además de que pueden detectar los diferentes isotipos (IgM, IgG, IgA e IgE) de las inmunoglobulinas [52].

### **Antipéptido citrulinado cíclico (anti-CCP)**

Durante la década pasada, se han detectado una serie nueva de autoanticuerpos asociados a la artritis reumatoide. Estos anticuerpos, incluidos el factor antiperinuclear, antiqueratina y antifilagrina, son dirigidos contra un residuo modificado de arginina, la citrulina. La estructura cíclica de este antígeno ha llevado a un consenso general para unificar esta serie de anticuerpos y darles el nombre de anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP) [38]. Para el diagnóstico de artritis reumatoide, esta prueba ha demostrado una sensibilidad variable entre 40% y 60%, apenas comparable con la del factor reumatoide, pero posee una especificidad muy alta, cercana al 95% [34]. Cuando se combinan ambas pruebas, la sensibilidad puede aumentar hasta 99,5% [53].

Los anticuerpos anti-CCP son producidos localmente en las articulaciones de los pacientes con artritis reumatoide y las proteínas citrulinadas, identificadas como fibrinas citrulinadas, se encuentran localizadas en el tejido sinovial de los pacientes. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de que la citrulinación local de las proteínas intra-articulares pudiera ser el evento inicial que conlleve a la producción de autoanticuerpos en la artritis reumatoide [54].

Las investigaciones recientes sugieren que los anti-CCP pueden ser de gran utilidad en las siguientes situaciones:

- Artritis temprana, cuando se considera un posible diagnóstico de artritis reumatoide. Debido a que los anticuerpos anti-CCP pueden aparecer antes de que aparezcan los síntomas de la artritis reumatoide y a que es una prueba muy específica, un paciente con artritis temprana y unos anticuerpos anti-CCP positivos tiene muy probablemente una artritis reumatoide [4].
- Una artritis reumatoide seronegativa en un paciente con síntomas leves y hallazgos no muy claros de una poliartritis (incluyendo pacientes de mayor edad con clínica similar a la de una polimialgia reumática). Una prueba positiva de anticuerpos anti-CCP puede ayudar en el diagnóstico diferencial [53, 55].
- Una posible artritis reumatoide en un contexto clínico que hace dudoso el resultado del factor reumatoide. Un ejemplo sería una artralgia asociada con una hepatitis C y crioglobulinemia [56]. En este caso un resultado positivo del factor reumatoide es común con o sin presencia de una artritis reumatoide concomitante.

Para una revisión completa de los anticuerpos anti-CCP, se sugiere consultar el módulo «Anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico: un nuevo marcador en artritis reumatoide», publicado en el volumen 11 de Medicina & Laboratorio [57].

### **Anticuerpos antinucleares**

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son anticuerpos dirigidos contra componentes del núcleo celular. Para detectarlos se utilizan las técnicas de inmunofluorescencia indirecta (IFI) y ELISA. Como prueba diagnóstica, los ANA son asociados con el lupus eritematoso sistémico; están presente en hasta el 99% de los casos, como también en los de lupus inducido por medicamentos. No obstante, también se presentan en otras condiciones reumáticas y no reumáticas, como se observa en la **tabla 7** [36, 38, 58]. Algunas condiciones no reumáticas pueden también acompañarse de artralgia, brote y otras manifestaciones clínicas que podrían dificultar el diagnóstico diferencial con una enfermedad reumática. En general, a mayor título de los ANA, mayor es la probabilidad de una enfermedad reumática, pero hay excepciones; se pueden encontrar pacientes con lupus eritematoso sistémico con títulos bajos de ANA, y a la inversa, individuos sanos con títulos positivos de ANA (1:320 en un 3% de la población sana y 1:40 en un 32%). Se ha demostrado que algunos de estos individuos sanos pueden eventualmente desarrollar lupus eritematoso sistémico [59]. Por IFI se considera positivo un título mayor de 1:160 [60]. Sin embargo, la sola presencia de unos ANA positivos no es diagnóstico de la enfermedad. Quiere decir que existe una alteración inmunológica que amerita seguimiento del paciente. Los ANA tienen utilidad en el seguimiento y pronóstico de otras enfermedades autoinmunes tales como la escleroderma sistémica, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la enfermedad muscular inflamatoria y el síndrome de Sjögren. Los ANA también son importantes en el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico inducido por medicamentos como la hidralazina, la procainamida, la isoniazida y la clorpromazina, entre otros [36].

Otro factor de gran importancia y que puede también dificultar el análisis de los resultados es que no existe una prueba estandarizada para este anticuerpo y son varios los factores que pueden afectar la sensibilidad de la prueba, incluyendo el control de calidad que lleve el laboratorio, el punto de corte en el cual se considere positiva la prueba y el antígeno utilizado como sustrato para la prueba [60].

**Tabla 7.** Condiciones reumáticas y no reumáticas con anticuerpos antinucleares (ANA) positivos (%) [36, 38, 58]

Reumáticas	%	No reumáticas	%
Lupus eritematoso sistémico inducido por medicamentos	100%	Miastenia gravis	50%
Lupus eritematoso sistémico	98% a 100%	Tiroiditis de Hashimoto	46%
Artritis reumatoide	30% a 50%	Enfermedad de Graves	5%
Esclerosis múltiple	25%	Diabetes mellitus	25%
Síndrome de Sjögren	40% a 70%	Macroglobulinemia de Waldenström	20%
Polimiositis/Dermatomiositis	60% a 80%	Hipertensión pulmonar primaria	40%
Enfermedad mixta del tejido conectivo	100%	Enfermedad hepática autoinmune	100%
Poliarteritis nodosa	18% a 20%	Púrpura trombocitopénica idiopática	10% a 30%
Lupus discoide	15%	Parientes de pacientes con enfermedades autoinmunes (LES o escleroderma)	5% a 25%
Fenómeno de Raynaud	20% a 60%	Títulos en individuos sanos:	
		≥1:40	20% a 30%
		≥1:80	10% a 12%
		≥1:160	5%
		≥1:320	3%
Fibromialgia	15% a 25%		

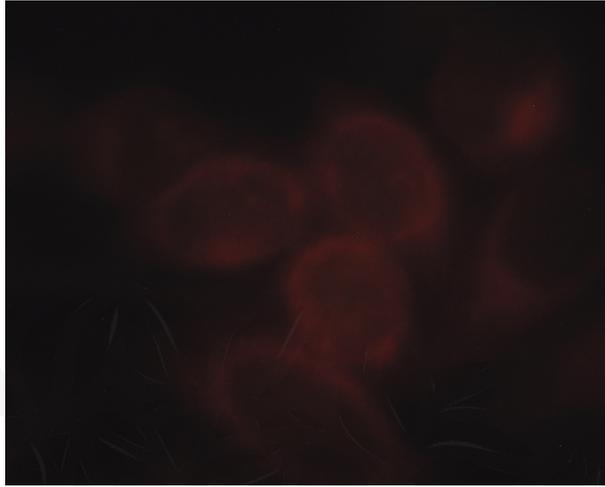
Los ANA pueden estar dirigidos contra una variedad de antígenos, lo que puede resultar en unos anticuerpos positivos para varios patrones (ver **figuras 1 a 8**). La **tabla 8** muestra los patrones de fluorescencia característicos de las diferentes enfermedades reumáticas autoinmunes.

### **Anticuerpos anti-DNA de doble cadena**

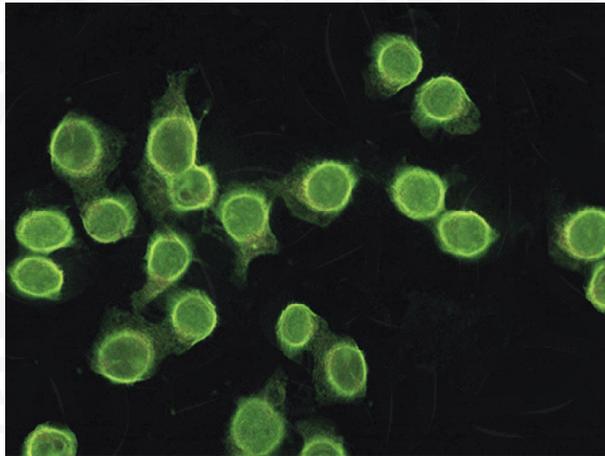
Los anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA), también llamados anti-DNA nativo, tienen una gran importancia en el lupus eritematoso sistémico y en la nefritis lúpica. Se consideran un marcador serológico de lupus eritematoso sistémico y el Colegio Americano de Reumatología los incluye como criterio diagnóstico [14]. Este anticuerpo es uno de los más específicos del lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, no tiene alta sensibilidad debido a que puede estar positivo sólo transitoriamente en un 50% a 60% de los pacientes con lupus en algún momento de su enfermedad. Los anticuerpos anti-DNA de doble cadena también se pueden encontrar en algunos casos de hepatitis autoinmune y en algunas infecciones como sífilis, infecciones parasitarias y endocarditis bacteriana. No obstante, también se han descrito en individuos sanos [61, 62].

Los anticuerpos anti-DNA de doble cadena juegan un papel importante en la patogénesis de algunas manifestaciones clínicas del lupus, en particular en la nefritis lúpica, en donde se han podido extraer estos anticuerpos directamente de los riñones afectados [63].

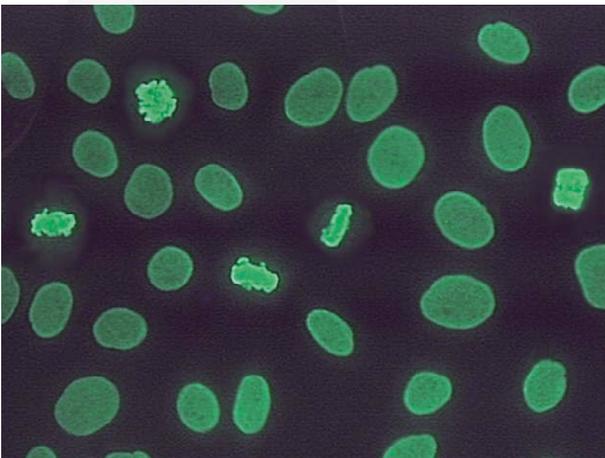
Para detectarlos, se dispone de varias técnicas especiales; las más utilizadas son CLIF (Crithidia luciliae por inmunofluorescencia indirecta), ELISA e inmunoprecipitación de Farr. A pesar de



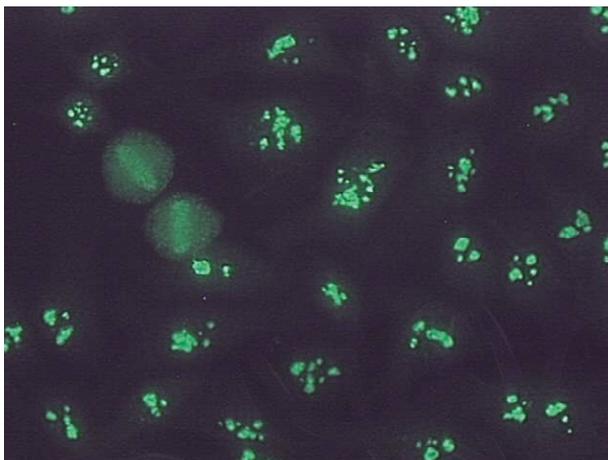
**Figura 1.** Control negativo para anticuerpos antinucleares; células HEp-2.



**Figura 2.** Patrón periférico o en anillo; células HEp-2. Nótese también la coloración de las células en mitosis.

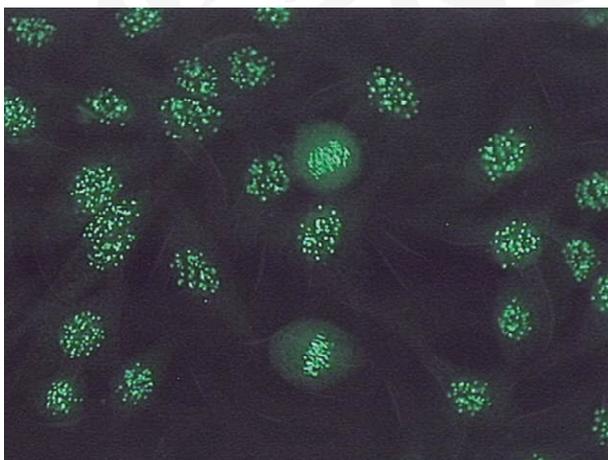


**Figura 3.** Patrón homogéneo o difuso; células HEp-2. Nótese también la coloración de las células en mitosis (cortesía de *INOVA Diagnostics, Inc.*).



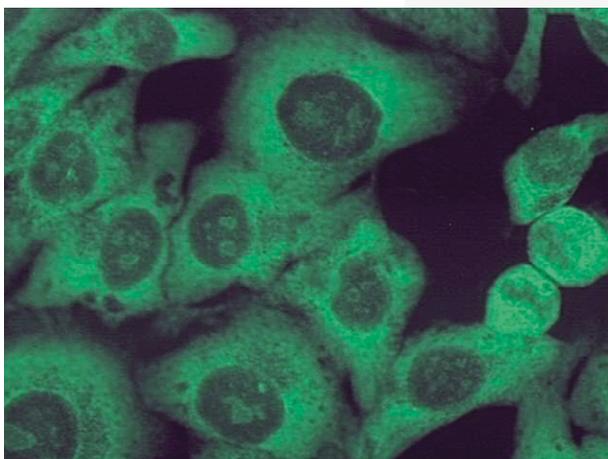
---

**Figura 4.** Patrón nucleolar; células HEP-2 (cortesía de INOVA Diagnostics, Inc.).



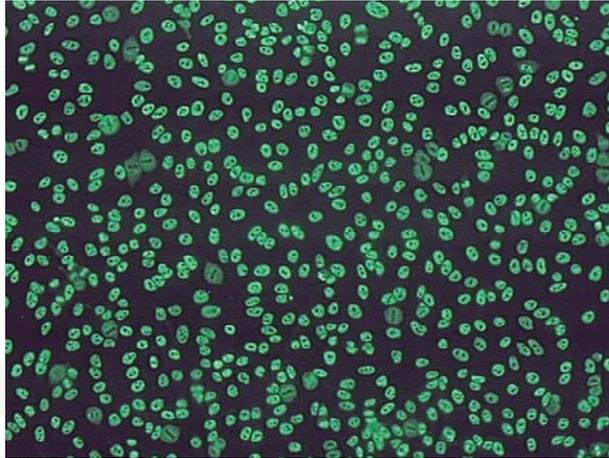
---

**Figura 5.** Patrón anticentrómero; células HEP-2. Nótese también coloración de las células en mitosis (cortesía de INOVA Diagnostics, Inc.).

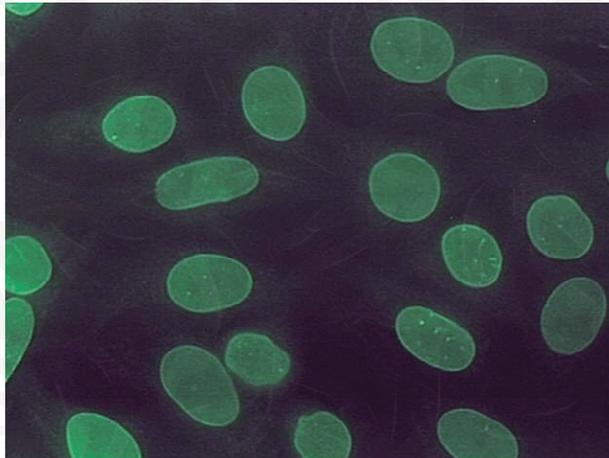


---

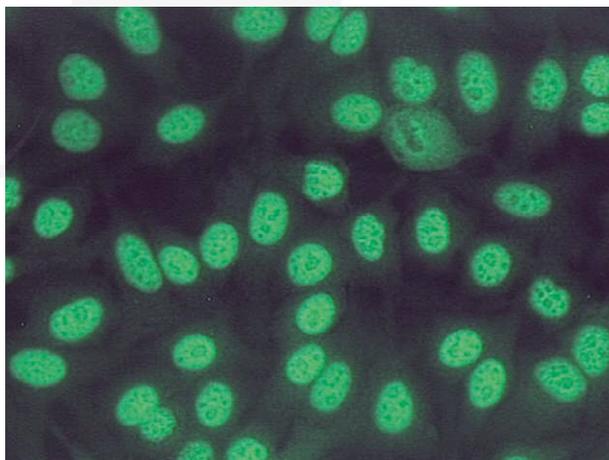
**Figura 6.** Patrón citoplasmático; células HEP-2 (cortesía de INOVA Diagnostics, Inc.).



**Figura 7.** Patrón moteado fino; células HEp-2. Nótese la ausencia de coloración de las células en mitosis. (cortesía de INOVA Diagnostics, Inc.).



**Figura 8.** Patrón laminar; células HEp-2. Nótese la ausencia de coloración en las células en mitosis. (cortesía de INOVA Diagnostics, Inc.).



**Figura 9.** Anticuerpos contra antígenos nucleares extractables (ENA) anti-Ro/SSA. (cortesía de INOVA Diagnostics, Inc.).

**Tabla 8.** Subtipos de anticuerpos antinucleares [38]

Patrón	Enfermedad asociada
Anti-DNA de doble cadena (periférico)	Muy específico pero poco sensible para LES
Anti-Sm (moteado)	Muy específico pero poco sensible para LES
Anti-Ro (moteado)	LES, síndrome de Sjögren, LES neonatal
Anti-La (moteado)	LES, síndrome de Sjögren, LES neonatal
Antihistonas (homogéneo o difuso)	LES, AR, LES inducido por medicamentos, envejecimiento
Anti-RNP (moteado)	LES, enfermedad mixta de tejido conectivo
Anticentrómero	Escleroderma limitada (síndrome de CREST: calcinosis, Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia, telangiectasias)

Convenciones: LES: lupus eritematoso sistémico; AR: artritis reumatoide.

que hay controversia sobre cuál técnica es mejor, la técnica de inmunofluorescencia parece tener varias ventajas sobre las otras; entre ellas, la facilidad para realizarla en un laboratorio equipado para pruebas serológicas autoinmunes, el permitir determinar las clases y subclases de inmunoglobulinas dirigidas contra el DNA, y el no producir reacción cruzada con los anticuerpos anti-DNA de cadena simple [62].

### **Anticuerpos contra antígenos nucleares extractables (ENA)**

En este grupo de anticuerpos podemos incluir a los anti-Sm, los anti-RNP, los anti-Ro (SSA) y los anti-La (SSB). Estos anticuerpos se caracterizan por poseer potencial diagnóstico y pronóstico, y pueden aparecer varios años antes que las manifestaciones clínicas. En general se podría decir que los anticuerpos anti-Sm son específicos para el lupus eritematoso sistémico, en tanto que los anti-Ro y los anti-La se asocian principalmente con el síndrome de Sjögren [64, 65].

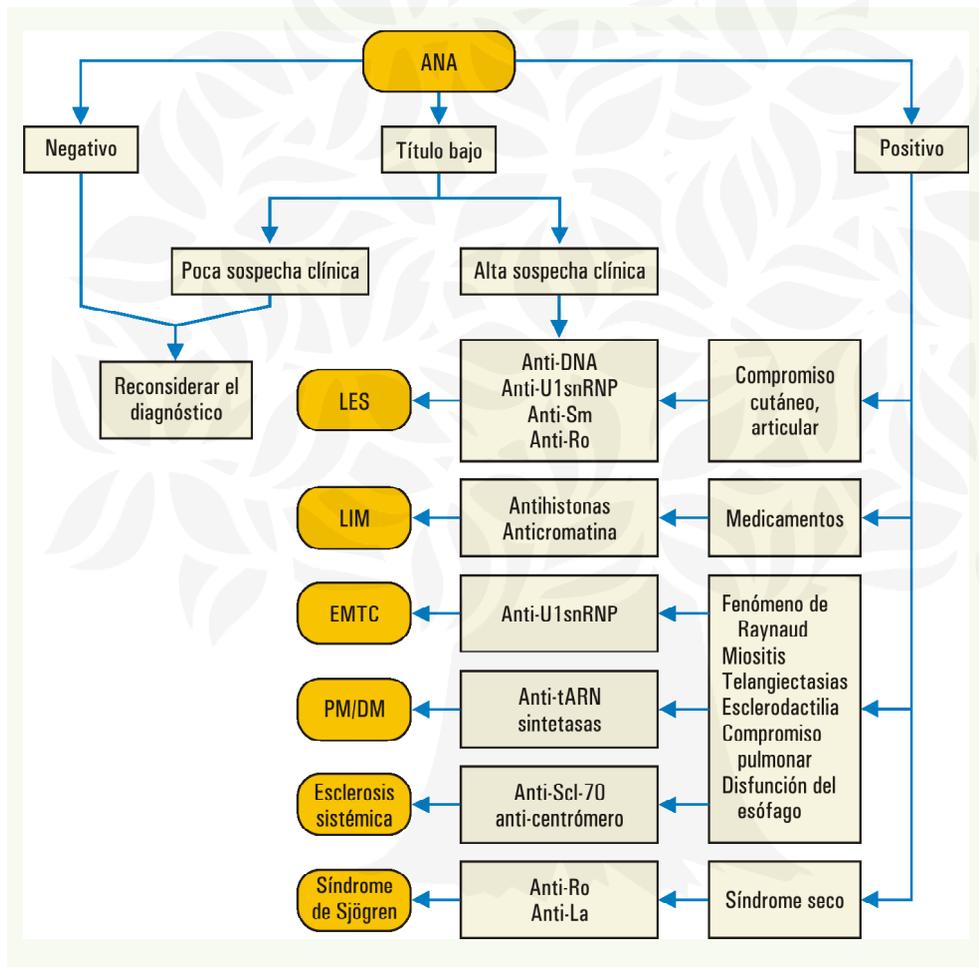
Los títulos altos de anticuerpos anti-Sm son un criterio diagnóstico del Colegio Americano de Reumatología para el lupus eritematoso sistémico [13], por su alta especificidad. Sin embargo, sólo se presenta en 15% a 30% de los pacientes. Son de gran utilidad en el diagnóstico cuando los anticuerpos anti-DNA de doble cadena son negativos. Se han encontrado en pacientes hasta un año y medio antes de desarrollar lupus eritematoso sistémico y se consideran casi patognomónicos de esta enfermedad. Usualmente los anti-Sm se acompañan de los anti-RNP [62].

Los anti-RNP se pueden detectar entre el 25% y el 47% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico. La presencia de títulos altos se asocia fuertemente con el diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo. La determinación de los anti-RNP en conjunto con los anti-Sm tiene mayor validez en el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que en su seguimiento [66].

Los anticuerpos anti-Ro se presentan en aproximadamente el 50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, en hasta el 90% de los pacientes con síndrome de Sjögren y en casi todas las madres de hijos nacidos con lupus neonatal (ver **figura 9**) [67]. Semejante a lo que sucede con los anticuerpos anti-Sm y los anti-RNP, los anti-Ro se acompañan de anti-La y es muy raro encontrar anti-La sin anti-Ro. Los anti-La se encuentran en el 50% de los pacientes con síndrome de Sjögren, en 10% a 15% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico y mucho menos frecuente en otras enfermedades de tejido conectivo (artritis reumatoide y polimiositis), en la cirrosis biliar primaria y en la hepatitis autoinmune [64].

La determinación de estos dos anticuerpos está indicada principalmente en mujeres con diagnóstico de lupus que estén embarazadas o deseen quedar en embarazo, en pacientes con sospecha de lupus eritematoso sistémico pero con ANA negativos y ante la sospecha de un síndrome de Sjögren [36, 65].

En la **figura 10** se presenta un algoritmo para el estudio del paciente con manifestaciones sistémicas que hagan sospechar una enfermedad reumática, en particular lupus eritematoso sistémico (artritis, artralgias, brotes en piel, anemia, alteraciones renales, pleuritis y pericarditis, entre otras), partiendo del análisis de los ANA. Se debe tener presente que los patrones no determinan con exactitud el tipo de enfermedad y que pueden aparecer varios patrones en un mismo paciente; por lo tanto es importante que la prueba sea realizada por personal calificado y que el médico correlacione los resultados con la clínica.



**Figura 10. Algoritmo para el uso de los anticuerpos antinucleares en las enfermedades del tejido conectivo.** Convenciones: LES: lupus eritematoso sistémico; LIM: lupus inducido por medicamentos; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; PM: polimiositis; DM: dermatomiositis. Tomado de: **Molina J, Bedoya AM, Márquez J.** Laboratorio en enfermedades reumáticas. *In* Tratado Hispanoamericano de Reumatología, Alarcón-Segovia D, Molina J, Molina JF, Catoggio L, Cardiel MH y Angulo JM. Editorial Nomos S.A., Bogotá, Colombia. 2006; 189-202. [36].

## Agradecimientos

A Ana Isabel Toro, Coordinadora Científica de Medicina & Laboratorio, por su colaboración en la preparación y revisión del presente módulo. A ANNAR Diagnóstica Import Ltda. por obtener el permiso para publicar las figuras. A INOVA Diagnostics, Inc, por el aporte y autorización para publicar las figuras 3 a 9.

**Summary:** Autoimmune rheumatic diseases are a group of chronic disorders of unknown etiology that can share clinical manifestations and laboratory findings. Thus, an accurate diagnosis can be difficult for the clinician who faces the patient for the first time. Early diagnosis of autoimmune rheumatic diseases is of great importance and laboratory results can be very useful, as long as they are interpreted in the clinical context of each patient. It is well known that an early diagnosis and treatment will lead to a decrease in the morbi-mortality of these patients. Autoimmune rheumatic diseases are generally characterized by the production of acute phase reactants and autoantibodies that recognize a diverse array of cytoplasmic and nuclear antigens, which are useful in the differential diagnosis of these diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome, among others. This module attempts to guide the clinician in the process of an early diagnosis of the more common autoimmune rheumatic diseases, including their differential diagnosis through the laboratory.

**Key words:** Autoimmune rheumatic diseases, clinical manifestations, diagnosis, laboratory

**Molina-Restrepo JF.** Laboratory tests in autoimmune rheumatic diseases. *Medicina & Laboratorio* 2007; 13: 11-33.

Module 1 (Clinic and laboratory), number 60. Editora Médica Colombiana S.A., 2007®.

## Bibliografía

1. **Ramos-Niembro F.** Criterios para la clasificación de las enfermedades reumáticas. // *Tratado Hispanoamericano de Reumatología*, Alarcón-Segovia D, Molina J, Molina JF, Catoggio L, Cardiel MH y Angulo JM. Editorial Nomos S.A., Bogotá, Colombia. 2006; 113-119.
2. **Orbach H, Gilburd B, Brickman CM, Gerli R, Shoenfeld Y.** Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies as a diagnostic test for rheumatoid arthritis and predictor of an erosive disease. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 892-893.
3. **Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al.** Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 380-386.
4. **van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al.** Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 709-715.
5. **Boers M.** Rheumatoid arthritis. Treatment of early disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 405-414.
6. **Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al.** The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
7. **Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS.** Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 290-297.
8. **van der Heijde DM.** Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34 Suppl 2: 74-78.
9. **Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT.** Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 22-29.
10. **Kim JM, Weisman MH.** When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know? *Arthritis Rheum* 2000; 43: 473-484.
11. **Kroot EJ, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Prevoo ML, Van't Hof MA, van De Putte LB, et al.** No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow up from disease onset. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 954-958.
12. **Molina J, Molina JF.** Lupus eritematoso sistémico. // *Texto de Reumatología, Fundamentos de Medicina (CIB)*, Molina J, Alarcón-Segovia D, Molina JF, Anaya JM y Cardiel MH. 6a edición, CIB, Medellín, Colombia. 2005; 201-223

13. **Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al.** The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
14. **Hochberg MC.** Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
15. **Carsons S.** A review and update of Sjögren's syndrome: manifestations, diagnosis, and treatment. *Am J Manag Care* 2001; 7: S433-443.
16. **Anaya JM, Correa P.** Síndrome de Sjögren. */n Texto de Reumatología, Fundamentos de Medicina (CIB), Molina J, Alarcón-Segovia D, Molina JF, Anaya JM y Cardiel MH. 6a edición, CIB, Medellín, Colombia. 2005; 264-273.*
17. **Fox RI.** Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005; 366: 321-331.
18. **Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, Moutsopoulos HM.** Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986; 61: 22-25.
19. **Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al.** Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340-347.
20. **Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al.** Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-558.
21. **Medsker TA, Jr.** Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 255-273.
22. **Piera-Velásquez S, Derk C, Jiménez S.** Esclerosis sistémica: Etiopatogenia. */n Tratado Hispanoamericano de Reumatología, Alarcón-Segovia D, Molina J, Molina JF, Catoggio L, Cardiel MH y Angulo JM. Editorial Nomos S.A., Bogotá, Colombia. 2006; 885-895.*
23. **Lyons R, Narain S, Nichols C, Satoh M, Reeves WH.** Effective use of autoantibody tests in the diagnosis of systemic autoimmune disease. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1050: 217-228.
24. **Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D.** Systemic and localized scleroderma. *Clin Dermatol* 2006; 24: 374-392.
25. **Steen VD.** Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 35-42.
26. **Mastaglia FL, Phillips BA.** Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 723-741.
27. **Bohan A, Peter JB.** Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 344-347.
28. **Bohan A, Peter JB.** Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 403-407.
29. **Dalakas MC, Sivakumar K.** The immunopathologic and inflammatory differences between dermatomyositis, polymyositis and sporadic inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol* 1996; 9: 235-239.
30. **Miller FW.** Classification and prognosis of inflammatory muscle disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 811-826.
31. **Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, Nishitani H, et al.** Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1995; 22: 668-674.
32. **Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, et al.** A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 360-374.
33. **Fries JF, Hochberg MC, Medsker TA, Jr., Hunder GG, Bombardier C.** Criteria for rheumatic disease. Different types and different functions. The American College of Rheumatology Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 454-462.
34. **Campuzano-Maya G.** Uso y utilidad clínica de la eritrosedimentación. *Medicina & Laboratorio* 2000; 9: 311-345.
35. **Miller A, Green M, Robinson D.** Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286: 266.
36. **Molina J, Bedoya AM, Márquez J.** Laboratorio en enfermedades reumáticas. */n Tratado Hispanoamericano de Reumatología, Alarcón-Segovia D, Molina J, Molina JF, Catoggio L, Cardiel MH y Angulo JM. Editorial Nomos S.A., Bogotá, Colombia. 2006; 189-202*
37. **Brigden ML.** Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. *Am Fam Physician* 1999; 60: 1443-1450.
38. **Shmerling RH.** Diagnostic tests for rheumatic disease: clinical utility revisited. *South Med J* 2005; 98: 704-711.
39. **Brigden M.** The erythrocyte sedimentation rate. Still a helpful test when used judiciously. *Postgrad Med* 1998; 103: 257-262, 272-254.
40. **Tillett WS FT.** Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of the pneumococcus *J Exp Med* 1930; 52: 561-571.

41. **Volanakis JE.** Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38: 189-197.
42. **Pannaciuoli N, Cantatore FP, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G.** C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1416-1420.
43. **Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM.** C-reactive protein levels among women of various ethnic groups living in the United States (from the Women's Health Study). *Am J Cardiol* 2004; 93: 1238-1242.
44. **Kahn SE, Zinman B, Haffner SM, O'Neill MC, Kravitz BG, Yu D, et al.** Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 2357-2364.
45. **Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al.** Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26: 980-984.
46. **Wolfe F.** Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1477-1485.
47. **ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, van Rijswijk MH, Kallenberg CG.** C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *J Rheumatol* 1990; 17: 1642-1648.
48. **Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB.** Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462-466.
49. **Clearfield MB.** C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease. *J Am Osteopath Assoc* 2005; 105: 409-416.
50. **Munujos P.** Diagnóstico por el laboratorio de las enfermedades reumáticas. *Medicina & Laboratorio* 2000; 9: 439-460.
51. **Shmerling RH, Delbanco TL.** The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med* 1991; 91: 528-534.
52. **Renaudineau Y, Jamin C, Saraux A, Youinou P.** Rheumatoid factor on a daily basis. *Autoimmunity* 2005; 38: 11-16.
53. **Lee DM, Schur PH.** Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 870-874.
54. **Mimori T.** Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2005; 44: 1122-1126.
55. **López-Hoyos M, Ruíz de Alegría C, Blanco R, Crespo J, Pena M, Rodríguez-Valverde V, et al.** Clinical utility of anti-CCP antibodies in the differential diagnosis of elderly-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 655-657.
56. **Bombardieri M, Alessandri C, Labbadia G, Iannuccelli C, Carlucci F, Riccieri V, et al.** Role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in discriminating patients with rheumatoid arthritis from patients with chronic hepatitis C infection-associated polyarticular involvement. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: R137-141.
57. **Tobón GJ, Correa PA, Anaya-Cabrera JM.** Anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico: un nuevo marcador en artritis reumatoide. *Medicina & Laboratorio* 2005; 11: 79-90.
58. **Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA.** Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 71-81.
59. **Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al.** Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 1526-1533.
60. **Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al.** Range of antinuclear antibodies in «healthy» individuals. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1601-1611.
61. **Riboldi P, Gerosa M, Moroni G, Radice A, Allegri F, Sinico A, et al.** Anti-DNA antibodies: a diagnostic and prognostic tool for systemic lupus erythematosus? *Autoimmunity* 2005; 38: 39-45.
62. **Kurien BT, Scofield RH.** Autoantibody determination in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 2006; 64: 227-235.
63. **Kramers C, Hylkema MN, van Bruggen MC, van de Lagemaat R, Dijkman HB, Assmann KJ, et al.** Anti-nucleosome antibodies complexed to nucleosomal antigens show anti-DNA reactivity and bind to rat glomerular basement membrane in vivo. *J Clin Invest* 1994; 94: 568-577.
64. **Franceschini F, Cavazzana I.** Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity* 2005; 38: 55-63.
65. **Damoiseaux JG, Tervaert JW.** From ANA to ENA: how to proceed? *Autoimmun Rev* 2006; 5: 10-17.
66. **Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, Bombardieri S.** Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity* 2005; 38: 47-54.
67. **Harley JB, Scofield RH, Reichlin M.** Anti-Ro in Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 337-358.