

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

Fundada en 1551

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE POST GRADO

**Estudio de ANA en pacientes con sospecha diagnóstica
de Enfermedades del Tejido Conectivo,
atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo
febrero del 2005 a febrero del 2006**

TESIS

Para optar el Título de Especialista en Patología Clínica

Magda Yuliana Cruzado Villanueva

LIMA - PERÚ

2006

AGRADECIMIENTO

Expreso mi total agradecimiento:

A todo el personal del departamento de Patología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo, en especial a los médicos asistentes, los cuáles me han inculcado el respeto, la ética profesional, y sobre todo el cariño hacia mi carrera, por todos los conocimientos que me han brindado los que han hecho de mí una persona feliz y comprometida con su profesión.

A los médicos docentes de la especialidad de Patología Clínica por su apoyo desinteresado, personal como académico, en la formación de los médicos residentes.

A mis padres por sus sabios consejos y su apoyo incondicional en cada etapa de mi vida.

INDICE GENERAL

CARATULA	01
AGRADECIMIENTO	02
INDICE	03
RESUMEN	05
ABSTRACT	07
INTRODUCCION	09
OBJETIVOS GENERALES	20
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
METODOLOGIA	21
Diseño de Investigación	21
Hipótesis y Variables	21
Hipótesis	21
Variables de estudio	21
Independientes	21
Dependientes	21
Intervinientes	21
Operacionalización de las variables	22
Variables principales	22
Covariables	22
Población de estudio y Muestra	24
Población	24

Muestra	24
Criterios de Selección	24
Procedimientos	25
Recolección de Datos	25
Análisis Estadístico	26
RESULTADOS	27
DISCUSION	35
CONCLUSIONES	43
RECOMENDACIONES	44
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	45
ANEXOS	53

RESUMEN

Autor: Magda Luliana Cruzado Villanueva

Asesor: Dra. Luz Huaroto

OBJETIVO: Determinar la relación que existe entre ANA positivo, patrones de tinción y diagnóstico clínico de enfermedad del tejido conectivo en pacientes que fueron atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo entre febrero del 2005 y febrero del 2006. **MATERIALES Y METODOS:** Se evaluaron las historias clínicas de los pacientes que hayan acudido al Servicio de Inmunología para la investigación de Anticuerpos Antinucleares por tener un diagnóstico presuntivo de alguna de las enfermedades del tejido conectivo. Se incluyeron los pacientes que cumplieron los criterios propuestos de inclusión y exclusión. **RESULTADOS:** De 74 pacientes que fueron incluidos en el estudio, 48 pertenecían a pacientes con colagenopatías. La mediana de edad fue de 48 años (rango 22-74). El sexo femenino se observó en 64 casos. 48 de los pacientes presentaron colagenopatías, 11 enfermedades crónicas, 8 otras enfermedades autoinmunes, 6 procesos inflamatorios y 1 virosis. De los 48 casos que presentaron colagenopatías, 45 fueron del sexo femenino y 3 del sexo masculino. 27 presentaron patrón moteado, 10 patrón periférico, 7 patrón homogéneo y 4 patrón centromérico. De estos pacientes con colagenopatía, 25 tuvieron LES, de lo cuales, 10 presentaron patrón de tinción moteado, 10 periférico y 5 homogéneo. 8 artritis reumatoide, de lo cuales, 6 presentaron patrón de tinción moteado y 2 homogéneo. 5 EMTC, 4 presentaron patrón de tinción moteado y 1 centromérico, 4 lupus discoide y la totalidad presentó

patrón de tinción moteado. 3 esclerodermia, de los cuales, 2 presentaron patrón de tinción moteado y 1 centromérico 2 CREST, los cuáles, presentaron patrón de tinción centromérico y 1 Síndrome de Sjogren, el cuál fue patrón de tinción moteado. **CONCLUSIONES:** Los hallazgos clínicos y de laboratorio concuerdan con lo reportado en la literatura médica. 48 pacientes se le confirmó enfermedad del tejido conectivo, la mayoría fueron del sexo femenino y se encontraron en el rango de edad de 20 a 50 años. Las patologías encontradas fueron LES, Atritis reumatoidea, EMTC, Lupus discoide, Esclerodermia, CREST y Síndrome de Sjogren los cuáles presentaron ANA positivo y en su mayoría patrón moteado y periférico.

Palabras claves: ANA, Enfermedad del Tejido Conectivo, enfermedades pleomórficas.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the relation among ANA positive, stain patterns and clinical diagnosis of connective tissue disease in patients who were attended in the National Hospital Dos de Mayo between February 2005 and February 2006. **MATERIALS AND METHODS:** Clinical histories of the patients who arrived to the Immunological Service for Antinuclear Antibodies Research were assessed because of a presumptive diagnosis of some connective tissue disease. Patients who fulfilled the criterion of inclusion and exclusion were considered. **RESULTS:** 48 of the 74 patients included had collagenopathies. The median of the age was 48 years (range 22-74). The female sex was observed in 64 patients. 11 patients had chronic diseases, 8 had autoimmune diseases, 6 had inflammatory processes and 1 had viral disease. Of the 48 patients with collagenopathies, 45 were women and 3 were men, 27 had mottled pattern, 10 had peripheral pattern, 7 had homogeneous pattern and 4 had centromeric pattern. In addition, 25 of the 48 patients with collagenopathies had SLE, of which 10 had mottled stain pattern, 10 had peripheral pattern and 5 had homogeneous pattern. 8 patients had rheumatoid arthritis, of which 6 had mottled stain pattern and 2 had homogeneous pattern. 5 patients had MCTD, of which 4 had mottled stain pattern and 1 had centromeric pattern. 4 patients had DLE, all of them with mottled stain pattern. 3 patients had sclerodermy, of which 2 had mottled stain pattern and 1 had centromeric pattern. 2 patients had CREST, all of them with centromeric pattern and finally 1 patient had Sjögren's Syndrome with mottled stain pattern. **CONCLUSIONS:** Clinical and laboratory results

agree with the reported medical literature. 48 patients with connective tissue disease were confirmed, the age range was 20-50 years and the majorities were women. The pathologies found were: SLE, rheumatoid arthritis, MCTD, DLE, sclerodermy, CREST and Sjögren's Syndrome; all of them were ANA positives and most of them had mottled and peripheral pattern.

INTRODUCCION

Las enfermedades difusas del tejido conectivo (EDTC) son un grupo de enfermedades de etiología no conocida y patogenia multifactorial, donde el componente inmunológico forma parte básica del mecanismo de daño tisular, caracterizadas por compromiso multisistémico de grados ampliamente variables, lo cuál les brinda la característica de ser enfermedades pleomórficas.¹

La característica común de este grupo de enfermedades está en su patogenia, la cuál está generada por una falla en el aparato inmune, la cual a nivel molecular consiste en el desconocimiento de epítopes propios en el momento de la presentación de antígenos a linfocitos T de ayuda (CD4) o citotóxicos (CD8) y su reconocimiento como componentes ajenos al organismo y por lo tanto la activación de las vías efectoras de la respuesta inmune, para poner en funcionamiento toda la maquinaria inmunológica de eliminación de elementos agresores externos con o sin el uso de mecanismos amplificadores de la respuesta inmune como el complemento², desencadenándose la reacción del sistema inmune contra los propios tejidos del cuerpo y la producción de anticuerpos anormales que atacan dichos tejidos (autoanticuerpos).^{1,2}

Los Anticuerpos antinucleares (ANA) son inmunoglobulinas dirigidas contra diferentes antígenos nucleares, incluyendo ácidos nucleicos (DNA,RNA), histonas (proteínas nucleares básicas), proteínas nucleadas no histónicas y la matriz nuclear relativamente insoluble³.

La técnica de inmunofluorescencia indirecta es el procedimiento más empleado para la detección de ANA ³.

Los ANA (anti DNP) deben considerarse una prueba de "screening" en todo paciente que se sospeche una enfermedad reumática inflamatoria; su positividad nos obliga a investigar específicamente el sistema responsable⁴.

También se debe recordar que los ANA además de contribuir al diagnóstico de la enfermedad son útiles para establecer asociaciones con diferentes manifestaciones clínicas ⁵.

La detección de anticuerpos anti-nucleares (ANA) es comúnmente usada ya sea para *screening* como herramienta diagnóstica o para monitoreo de enfermedades del tejido conectivo como lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo y polimiositis^{6,7}. El procedimiento de laboratorio más común para la detección de estos anticuerpos es la inmunofluorescencia indirecta (IFI) ⁷. Este test es empleado como *screening* ya que, salvo unas pocas excepciones, una prueba positiva por IFI indica la presencia de ANA pero no permite su identificación⁶⁻⁸ y dado que la mayoría de las enfermedades del tejido conectivo se asocian a perfiles particulares de autoanticuerpos, la identificación de la reactividad fina es una información valiosa como ayuda diagnóstica^{9,10}. Con estos propósitos se emplean *tests* adicionales como inmunoprecipitación en agar, *immunoblotting*, ELISA o inmunoensayo lineal. La disponibilidad de metodologías y marcas en el mercado para la identificación de ANAs es muy amplia y como no existe una estandarización

adecuada las diferencias observadas en cuanto a sensibilidad, especificidad y frecuencias de asociación con enfermedad son en ocasiones, significativas¹¹. Al hablar de pruebas laboratoriales que nos ayuden a dar un diagnóstico más aproximado a la clínica de las diferentes enfermedades del tejido conectivo, se tiene a las pruebas de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares extraídos^{12,13}.

Anticuerpos anti-Sm son específicos de enfermedad y ocurren en aproximadamente 30-40 % de pacientes con Lupus eritematoso sistémico(LES). SS-A (Ro), SS-B(La), y RNP no son específicos de enfermedad. (14). Anticuerpos a RNP ocurren en 35-45% de pacientes con LES y en sobre el 95% de pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo. Anticuerpos a SS-A y SS-B ocurre en aproximadamente 30-40% y 10-15% de pacientes con SLE respectivamente. Anticuerpos a SS-A también ocurren en 60% de pacientes con Lupus eritematoso cutáneo subagudo, y en casi todos los casos de lupus eritematoso neonatal¹⁴

La prueba de ANA fluorescente es un ensayo de inmunofluorescencia indirecta en la que originalmente se utilizaron sustratos animales, como hígado de rata y riñón de ratón^{15,16}. Posteriormente, se encontró que con el uso de sustratos humanos se conseguía mayor sensibilidad^{4,16,17}. Actualmente, la mayoría de los laboratorios utilizan células de carcinoma de células escamosas de esófago, llamadas células HEp-2, como sustrato^{4,16,17}.

El título de una prueba positiva de ANA (anti DNP) es importante para el diagnóstico de los trastornos del tejido conectivo (TTC). Un título bajo tiene menos importancia que un título alto. Los individuos sanos tienen títulos

negativos o bajos. Los pacientes con TTC generalmente tienen títulos elevados (especialmente, los casos de TTC sistémicos). Pueden observarse títulos intermedios o altos en familiares no afectados de individuos con TTC, en personas mayores^{18,19}, en mujeres gestantes²⁰, en pacientes con infecciones crónicas^{19,20}, en pacientes con neoplasias^{15,21} y en individuos sanos^{18,22}. En un estudio se examinaron los títulos de pruebas ANA positivas de individuos sanos y se encontró que cerca de un tercio de las personas sanas tienen un resultado positivo a una prueba de ANA de tamizaje, con un título de 1:40²².

Además del valor del título de la prueba de ANA es importante evaluar los distintos tipos de ANA. Algunos tipos se asocian con determinadas enfermedades. Hay cinco tipos morfológicos básicos de ANA (anti DNP) screening: moteados, homogéneos, periféricos (anillo), centroméricos y nucleolares.

El uso de ANA es para ayuda en el diagnóstico de enfermedades del tejido conectivo pero tiene baja utilidad para seguimiento de pacientes.⁶ Puede haber ANA positivos en otras enfermedades como por ejemplo las neoplasias y las infecciones hepáticas y los procesos inflamatorios²³.

Por esto se dice que los tipos morfológicos de los anticuerpos antinucleares han perdido credibilidad diagnóstica, pero aún así conjuntamente con otros exámenes tanto clínicos como laboratoriales orientan a los médicos clínicos a la solución de la patología que está sucediendo en los pacientes.¹¹ El conocimiento de los anticuerpos antinucleares (ANA) comienza en 1948, cuando Hargraves describe la presencia en la médula ósea y en la sangre

periférica de enfermos de LES de las "células LE": fagocitos que muestran en su interior una gran masa amorfa de material nuclear parcialmente digerido, sustituida en 1951 por la prueba de anticuerpo antinucleares (ANA), ya que la primera es inespecífica, poco sensible, su relación costo-efectividad no se correlaciona y es un método poco confiable. Al mezclar el suero de pacientes con LES con ciertas células cultivadas de ratones se pudo apreciar que existían patrones de inmunofluorescencia en núcleo y citoplasma a través del microscopio de inmunofluorescencia; ello ha llevado a la identificación de varios patrones, su titulación y su grado de intensidad fluorescente en determinadas entidades y su valoración de acuerdo a sus estadios; hoy se emplea un sustrato humano, que evita las reacciones cruzadas, y los patrones se han delimitado con exclusividad al núcleo, ya que las reacciones en el citoplasma resultan bastante inespecíficas.^{24,25}

Los autoanticuerpos son anticuerpos dirigidos contra antígenos del propio organismo; muchas veces son hallazgos serológicos en pacientes con enfermedades reumáticas sistémicas. De los anticuerpos identificados hasta hoy, solo algunos tienen importancia en el diagnóstico de las enfermedades reumáticas y pueden considerarse como marcadores serológicos. Otros son específicos de una enfermedad determinada pero no son característicos.

El conocimiento del valor predictivo de las pruebas de ANA es extremadamente importante para la evaluación diagnóstica de los pacientes con TTC.²⁶

Los anticuerpos de TTC se dirigen contra algunos componentes celulares, como las moléculas nucleares y citoplásmicas. Muchos de estos anticuerpos son específicos de algunas enfermedades, mientras que algunos de ellos no son específicos de ninguna enfermedad ^{25,26}.

Los Anticuerpos Antinucleares positivos mediante IFI (AAN o FAN o ANA), son un grupo de autoanticuerpos no específicos dirigidos contra componentes del núcleo celular. Es el análisis de primera elección para el diagnóstico de las enfermedades del tejido conectivo.

El IFI es el método más utilizado, detecta si el suero de un paciente con una enfermedad reumática tiene anticuerpos contra un autoantígeno celular. Para demostrarlo hay una reacción antígeno-anticuerpo. El suero del paciente (anticuerpo) y un sustrato rico en antígenos nucleares (antígeno).²⁵

Inmunolectroforesis, Inmunoprecipitación, Inmunotransferencia, son pruebas que pueden incrementar la sensibilidad hasta un 100% de tal manera que disminuye la posibilidad de seronegativos. Los ANA deben considerarse una prueba de "screening" en todo paciente que se sospeche una enfermedad reumática inflamatoria; su positividad nos obliga a investigar específicamente el sistema responsable. También se debe recordar que los ANA además de contribuir al diagnóstico de la enfermedad son útiles para establecer asociaciones con diferentes manifestaciones clínicas ^{26,27}.

Por otra lado ya relacionando estos patrones con las diferentes patologías se puede decir que en el caso del patrón moteado granular grueso por indicar presencia de anticuerpos anticentrómero, se asocia con el Síndrome de CREST, también sugiere títulos altos de anticuerpo anti Sm (LES), anti RNP

(EMTC), anti SCL-70 (Esclerodermia), anti SSB (Sind. de Sjögren-sicca); bajos títulos sugieren otras enfermedades del tejido conectivo. El patrón nucleolar es frecuente en Esclerodermia y puede verse en LES y Síndrome de Sjögren. La patente homogénea con títulos elevados sugiere LES, títulos bajos sugiere LES u otras enfermedades del tejido conectivo. La patente periférica sugiere lo mismo que la patente homogénea. La patente centromérica sugiere CREST y Síndrome variante de la esclerosis sistémica progresiva (PSS). La patente mitocondrial indica cirrosis biliar primaria y determina varios tipos de antígenos mitocondriales. Es importante tener precaución al usar patentes para determinar autoanticuerpos específicos salvo para las imágenes nucleolar y centromérica donde los antígenos están muy bien definidos y la patente es característica, puesto que muchos autoanticuerpos o combinaciones de ellos pueden inducir imágenes homogéneas o moteadas, en estos casos se recomienda realizar test específicos para los anticuerpos (tales como anti DNAss, anti Smith, anti RNP, anti Histona, anti SS-A, anti SS-B, Anti-centrómero, Anti Jo-1, Antinucleolo)^{23,28}.

Los anticuerpos anti ADNn son muy específicos del LES^{18,28,29}. Sin embargo, sólo entre el 30 y el 83% de los pacientes con LES tienen anticuerpos ADNn^{30,31}. Además, pueden encontrarse bajos niveles de ADN en otras enfermedades, como la enfermedad autoinmune hepática²⁹, síndrome de Sjögren³², enfermedad de Grave y artritis reumatoide³³.

Los anticuerpos ADN de doble hélice no son específicos y pueden detectarse en diversas enfermedades, como morfea³⁴, dermatomiositis³⁵ y síndrome de

Sjögren³⁶. Los anticuerpos anti-histona, que se dirigen contra estas proteínas son importantes para la formación de la superhélice de ADN, se detectan clásicamente en el LES inducido por fármacos ³⁷. El 90% de los pacientes con LES inducida por fármacos tiene anticuerpos anti-histona³⁸.

Los anticuerpos Ro (SSA) se detectan principalmente en el lupus eritematoso neonatal (LEN) (25%) ¹⁶, en las madres de niños con LEN (25%) en LE cutáneo subagudo (LECS) (70%) ^{7,32}, en el síndrome de Sjögren (50%) ¹⁶.

Los anticuerpos Ro (SSA)/La (SSB) se asocian fuertemente con la fotosensibilidad ^{16,39} y pueden asociarse con mayor incidencia de vasculitis^{16,39}. Los anticuerpos anti Sm son muy específicos y diagnósticos del LES. Los anticuerpos anti Sm están presentes en el 15 al 40% de los pacientes con LES ⁴⁰. Los anticuerpos anti RNP son característicos de los TMTC. Todos los pacientes con TMTC tienen anticuerpos anti RNP^{41,42}. También pueden detectarse anticuerpos RNPn en aproximadamente el 30% de los pacientes con LES ⁴³ y rara vez en la esclerosis sistémica ²⁴. Debido a que la prevalencia de LES excede poco a la de los TMTC, la mayoría de los pacientes con anticuerpos anti RNP tendrán LES en vez de TMTC. Hay otros tres anticuerpos que tienen un valor diagnóstico importante. Los anticuerpos anticentrómero son característicos del síndrome de CREST ²⁶, que es una enfermedad que tiene mejor pronóstico que la ESP. Los anticuerpos Scl-70 se dirigen contra la enzima topoisomerasa-38I8 y se asocian con la ESP^{44,45}. La utilidad clínica de la prueba de anticuerpos Scl-70 es limitada, puesto que estos anticuerpos se encuentran poco

frecuentemente en la esclerosis sistémica (10-20%)⁴⁵. Finalmente, los anticuerpos Jo-1 se dirigen frente a la enzima histidil-ARNt-sintetasa y están presentes en algunos pacientes con polimiositis y dermatomiositis ⁴⁶.

Las enfermedades del tejido conectivo en el Perú como en el mundo han cobrado una gran importancia en lo que respecta a salud pública, aunque en general las tasas de esta patología es relativamente baja, va en aumento y esto se puede deber sobre todo a que no hay una identificación eficaz y temprana de estas enfermedades de bastante importancia por sus tasas de morbilidad y mortalidad. En diferentes países latinoamericanos se ha realizado algunos trabajos de enfermedades del tejido conectivo relacionados con la presencia de anticuerpos antinucleares; en Argentina Bovone y col ⁴⁷, por la técnica de LIA destaca que en un patrón homogéneo presenta 60% con prevalencia de anti-histonas y anti-dsADN. De la totalidad de las muestras analizadas el 73% presentaron patrón moteado y se asoció de una manera más contundente a la presencia de anticuerpos anti-ENA, la imagen homogénea aportó escasa información respecto del perfil de anticuerpos específicos dada la elevada prevalencia de anti-ENA en estas muestras.

Por otro lado en Ecuador en el año 2004, Guevara y Campoverde⁴⁸ comprobaron que los anticuerpos antinucleares y factor reumatoideo pueden ser positivos en personas normales, la mayoría en diluciones de 1/40 y a partir de los 45 años.

En el Perú trabajos relacionados a anticuerpos antinucleares no se han realizado por eso vemos la importancia de poder dar algunos alcances sobre

las enfermedades del tejido conectivo, su relación con la presencia de ANA, y la importancia de algunos parámetros diagnósticos de estas enfermedades en una población muy pequeña comparada a la del Perú, que es la que corresponde a los pacientes que acuden al Hospital Nacional Dos de Mayo.

El diagnóstico de cada enfermedad autoinmune se basa en la sintomatología, los resultados del examen físico y las pruebas de laboratorio. En ocasiones, los síntomas de una enfermedad se superponen tanto con los de otra que es difícil hacer una distinción entre ellas, lo que lleva a diagnosticar una enfermedad del tejido conectivo no diferenciada o una enfermedad denominada “de superposición”¹⁵

En algunas enfermedades del tejido conectivo pueden detectarse anticuerpos poco comunes y medir su concentración en sangre. Si los anticuerpos son específicos de una enfermedad, su presencia confirma el diagnóstico.

El método más utilizado para la detección de ANA es el IFI, detecta si el suero de un paciente con una enfermedad reumática tiene anticuerpos contra un autoantígeno celular. Para demostrarlo hay una reacción antígeno-anticuerpo. El suero del paciente (anticuerpo) y un sustrato rico en antígenos nucleares (antígeno). Estas pruebas pueden incrementar la sensibilidad hasta un 100% de tal manera que disminuye la posibilidad de seronegativos⁴²

La detección de los anticuerpos antinucleares aporta una información muy valiosa para la evaluación diagnóstica de los pacientes con Trastornos del

Tejido Conectivo (TTC). El conocimiento del valor predictivo de la prueba de ANA y la importancia de su título y tipo es fundamental para la evaluación del resultado de esta prueba. Además, algunos anticuerpos específicos se relacionan con algunas enfermedades y la presencia de estos anticuerpos tiene consecuencias muy importantes^{4,17}

Una gran cantidad de pacientes con patologías relacionadas al tejido conectivo acuden al Hospital Nacional Dos de Mayo. En el Servicio de Reumatología se ven estos casos, los cuáles son mandados al Laboratorio de Inmunología para realizarles análisis de anticuerpos antinucleares solamente por la técnica de IFI.

En el laboratorio de Inmunología del Hospital Dos de Mayo la única prueba que se realiza para diagnosticar patologías del Tejido conectivo es IFI ya que tiene una alta sensibilidad y una buena especificidad para la detección de anticuerpos antinucleares.

Al lograr obtener relaciones de patologías del tejido conectivo con los diferentes patrones de ANA, en una pequeña población como es la que acude a este hospital, y esto aunado a las investigaciones que se han hecho en otros países, será de mucha ayuda para otro tipo de investigaciones ya sea en este mismo hospital como en otros, y de esta manera poder obtener datos certeros sobre la incidencia y prevalencia de dichas enfermedades en la población.

El presente trabajo de investigación se sustenta en los principios de ética establecidos en la declaración de Helsinki y dentro del marco de la Ley General de Salud N° 26454.

OBJETIVOS GENERAL

Determinar la relación que existe entre ANA positivo, patrones de tinción y pacientes con sospecha diagnóstica de enfermedades del tejido conectivo que acuden al servicio de Inmunología del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo de febrero del 2005 - febrero del 2006.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar entre los pacientes ANA positivos y diagnóstico de enfermedad del tejido conectivo:

- Prevalencia de Tipos de patrones de tinción.
- Frecuencia de tipos de patrones encontrados y enfermedad característica del tejido conectivo.
- El sexo y edad media más frecuente

METODOLOGIA

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio es de tipo descriptivo – retrospectivo.

HIPÓTESIS

- La prevalencia del patrón moteado granular grueso es alta entre individuos con enfermedad del tejido conectivo positiva que acuden al Hospital Nacional Dos de Mayo

VARIABLES DE ESTUDIO

Independiente: Pacientes positivos a ANA con patrón de tinción característico.

Dependiente: Pacientes con sospecha de enfermedad del tejido conectivo que acuden al Servicio de Reumatología del Hospital Dos de Mayo entre Febrero del 2005 y Febrero del 2006.

Intervinientes

- Edad
- Género
- Patologías Relacionadas

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables Principales

Anticuerpos antinucleares: Variable cualitativa nominal

Que va a determinar la presencia o ausencia de anticuerpos antinucleares.

Presunción diagnóstica de colagenopatías: Variable cualitativa nominal que va a determinar alguna presunción diagnóstica relacionada.

Edad: Variable cuantitativa ordinal, que determina la edad en intervalos de los sujetos registrados con diagnóstico de TTC. Las dimensiones se darán en rangos de edad.

Covariables.

Género: Variable cualitativa nominal, que determinará a partir de los datos registrados con diagnóstico definitivo de TTC y sus dimensiones serán masculino y femenino.

Año de Admisión: Variable cuantitativa discreta que va a determinar el año en el cuál el sujeto con diagnóstico presuntivo y/o definitivo acudió al laboratorio de inmunología del Hospital Nacional Dos de Mayo.

Patologías Relacionadas: Variable cualitativa nominal que va a determinar la presencia o ausencia de patologías relacionadas que puedan confundir el diagnóstico final.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Criterios de medición
Anticuerpos Antinucleares (ANA)	cualitativa	nominal	Positivo Negativo
Colagenopatías	cualitativa	nominal	LES AR EMTC ESP CREST Lupus discoide Síndrome de Sjogren
Patrón de tinción de ANA	cualitativa	nominal	Moteado Periférico Homogéneo centromérico
Edad	cuantitativa	ordinal	< 20 20-29 30-39 40-49 50-59 > 60
Género	cualitativa	nominal	Masculino Femenino
Año de admisión	Cuantitativa discreta	ordinal	2005 2006

POBLACIÓN DE ESTUDIO Y MUESTRA

Población

La población estuvo constituida por todos los sujetos que acudieron al laboratorio de Inmunología del Hospital Nacional Dos de Mayo, para realizarse examen de ANA por presentar un diagnóstico presuntivo de alguna enfermedad del Tejido Conectivo entre Febrero del 2005 y Febrero del 2006.

Muestra

El marco muestral estuvo constituido por individuos que presentaron alguna enfermedad del tejido conectivo y además fueron ANA positivos, lo cual fueron definidos a través de la técnica de Anticuerpos antinucleares por IFI, y se observó los diferentes patrones de tinción según edad y sexo para poder obtener asociaciones importantes.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con sospecha diagnóstica de alguna enfermedad del tejido conectivo y además presenten ANA positivos por la técnica IFI.
- Pacientes que cuenten con las historias clínicas debidamente llenadas y se encuentren entre febrero del 2005 a febrero del 2006.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con sospecha diagnóstica de alguna enfermedad del tejido conectivo y que no presentaron ANA positivos por IFI.
- Pacientes en los cuales los datos fueron incompletos.

PROCEDIMIENTOS

RECOLECCIÓN DE DATOS

Se revisaron todos los resultados de exámenes de ANA realizados de febrero del 2005 a febrero del 2006, de los cuales se seleccionaron los ANA positivos.

Se obtuvo información de las historias clínicas de todos los sujetos con ANA positivo y presunto diagnóstico clínico de alguna enfermedad del Tejido Conectivo atendidos entre los años febrero del 2005 – febrero del 2006, que tengan los siguientes datos completos: año de admisión, edad, género, pacientes con historia clínica en el hospital, Anticuerpos Antinucleares positivos, presunción diagnóstica de colagenopatía, presencia de otras patologías relacionadas

Se eligió aquel sujeto con diagnóstico presuntivo y/o definitivo de alguna enfermedad del tejido conectivo el cuál cumplió con los criterios antes mencionados

Se tuvo una fuente de información donde se realizó el muestreo, a esto se le llamó lista de pacientes del Servicio de Inmunología del Hospital Nacional Dos de Mayo, dada por el servicio de Estadística.

Luego se solicitó al servicio de Estadística, las Historias Clínicas de los pacientes con ANA positivos y diagnóstico presuntivo y/o definitivo de alguna enfermedad del Tejido Conectivo que cumplieron con los criterios de calidad como año de admisión, edad, género, pacientes con historia clínica en el hospital, presunción diagnóstica de colagenopatía, presencia de otras patologías relacionadas.

Luego se copiaron los detalles en la ficha de registro de datos (Anexo 7.2).
Se halló las relaciones de los resultados con las patologías presentadas, y se obtuvo el grupo etéreo y sexo más frecuente.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se construyó una base de datos y se transcribieron los datos de la ficha a una hoja de cálculo que luego serán exportadas a un programa estadístico (SPSS 11.0) siguiendo el esquema de las base de datos (Anexo 8.2), luego se realizó el análisis descriptivo de lo datos utilizando tablas y gráficos de frecuencia, según variables.

RESULTADOS

En un estudio clínico retrospectivo sobre la presencia de Anticuerpos antinucleares en pacientes con sospecha diagnóstica de enfermedades del tejido conectivo, fueron incluidos 74 pacientes durante el periodo de estudio.

Características clínicas:

La mediana de edad fue de 48 años (rango 22-74), siendo el 3% menores de veinte años, el 18% entre 20 y 29 años, 46% entre 30 y 39 años, 12% entre 40 y 49 años, 14% entre 50 y 59 años y 8% en mayor de sesenta años. El sexo femenino se observó en el 86% (64). (Cuadro 1)

En cuanto a la condición clínica (Cuadro 1), 48 (65%) de los casos que presentaron colagenopatías, 11 (15%) enfermedades crónicas, 8 (11%) otras enfermedades autoinmunes, 6 (8%) procesos inflamatorios y 1 (1%) virosis.

De los 48 (65%) casos que presentaron colagenopatías, 25 (34%) tuvo LES, 8 (11%) artritis reumatoide, 5 (7%) EMTC, 4 (5%) Lupus Discoide, 3 (4%) esclerodermia o ESP, 2 (3%) CREST y 1 (1%) Síndrome de Sjogren. (Cuadro 2)

De los 11 (15%) casos que presentaron enfermedades crónicas, 2 (3%) tuvo cirrosis hepática, 2 (3%) hepatopatía crónica, 2 (3%) hipertiroidismo, 2 (3%) hipotiroidismo, 2 (3%) insuficiencia cardíaca, y 1 (1%) insuficiencia renal.

De 8 (11%) casos que presentaron otras enfermedades autoinmunes, 4 (5%) tuvo anemia hemolítica, 2 (3%) púrpura trombocitopenica idiopatica y 2 (3%) Tiroiditis de Hashimoto.

De 6 (8%) casos que presentaron procesos inflamatorios, 2 (3%) presentaron endocarditis infecciosa, 2 (3%) hiperplasia prostática benigna, 1 (1%) miomatosis uterina y 1 (1%) quiste ovárico.

Finalmente 1 (1%) de la totalidad de casos que entraron en el estudio presentaron virosis (Cuadro 2)

Patrones de Tinción en pacientes con colagenopatía

De 48 (65%) casos que presentaron colagenopatías, 27 (36 %) presentaron patrón moteado, 10 (14%) patrón periférico, 7 (9%) patrón homogéneo y 4 (5%) patrón centromérico. (Cuadro 3).

Características clínicas y patrón de tinción

De las enfermedades del tejido conectivo con ANA positivo es mayor en el sexo femenino, presentando en su mayoría el patrón de tinción moteado (Cuadro 4). Se encontraron la mayor cantidad de estos pacientes en los rangos de edades de 15 a 30 años, prevaleciendo el patrón de tinción moteado en primer lugar y luego el patrón de tinción periférico. (Cuadro 5)

De los 48 pacientes con colagenopatía, 25 casos presentaron LES; de lo cuales, 10 presentaron patrón de tinción moteado, 10 periférico y 5 homogéneo. 8 casos presentaron artritis reumatoide; de lo cuales, 6 presentaron patrón de tinción moteado y 2 homogéneo. 5 casos tenían

condición clínica de enfermedad del tejido conectivo; de los cuales, 4 presentaron patrón de tinción moteado y 1 centromérico. 4 casos tenían condición clínica de lupus discoide; y la totalidad presentó patrón de tinción moteado. 3 casos tenían condición clínica de Esclerodermia; de los cuales, 2 presentaron patrón de tinción moteado y 1 centromérico. 2 casos tenían CREST; los cuáles, presentaron patrón de tinción centromérico. 1 caso tenía condición clínica de Síndrome de Sjogren; el cuál fue patrón de tinción moteado. (Cuadro 6)

1. Características de los pacientes

Cuadro 1. Características clínicas

	No	%
Pacientes	74	
Edad		
Mediana / rango	48 / (22 - 74)	
Grupos etarios:		
<20	2	3%
20 – 29	13	18%
30 – 39	34	46%
40 – 49	9	12%
50 – 59	10	14%
60+	6	8%
Género		
Femenino	64	86%
Masculino	10	14%
Condición clínica*		
Colagenopatía	48	65%
Enfermedad crónica	11	15%
Otras enfermedades autoinmunes	8	11%
Proceso inflamatorio	6	8%
Virosis	1	1%

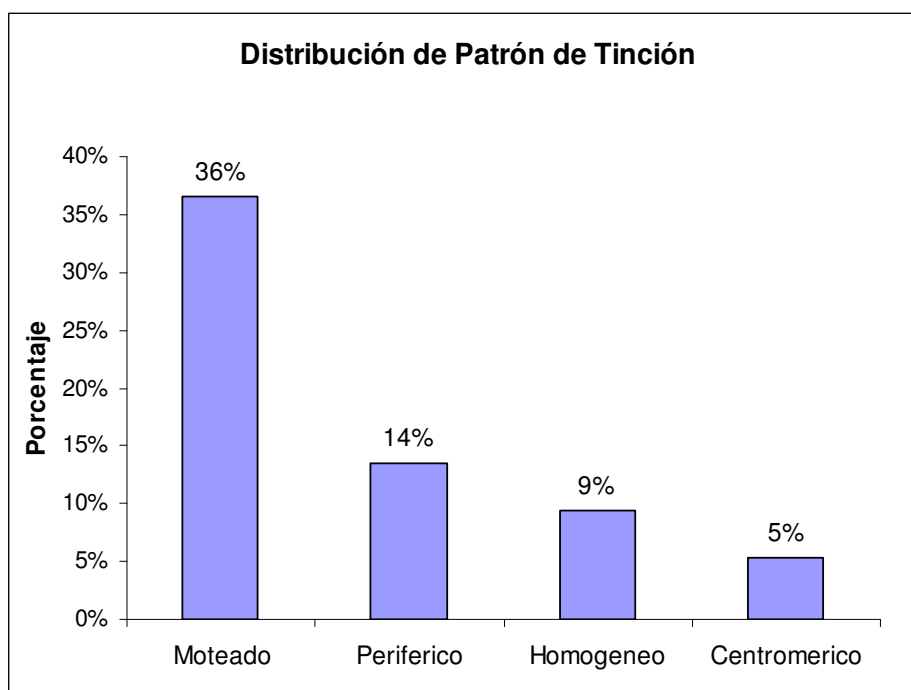
Cuadro 2. Descripción de la condición clínica

	No	%
Pacientes	74	
Otras Enfermedades autoinmunes		
Anemia hemolítica	4	5%
Púrpura trombocitopenica idiopatica	2	3%
Tiroiditis de Hashimoto	2	3%
Enfermedad crónica		
Cirrosis hepática	2	3%
Hepatopatía crónica	2	3%
Hipertiroidismo	2	3%
Hipotiroidismo	2	3%
Insuficiencia cardiaca	2	3%
Insuficiencia renal	1	1%
Proceso inflamatorio		
Endocarditis infecciosa	2	3%
Hiperplasia prostática benigna	2	3%
Miomatosis uterina	1	1%
Quiste ovárico	1	1%
Colagenopatía		
LES	25	34%
Artritis reumatoide	8	11%
EMTC	5	7%
Lupus discoide	4	5%
Esclerodermia o ESP	3	4%
CREST	2	3%
Síndrome de Sjogren	1	1%
Virosis	1	1%

2. Patrones de tinción en pacientes con colagenopatía

Cuadro 3. Patrón de tinción

	No	%
Pacientes	48	
Patrón:		
Moteado	27	36%
Periférico	10	14%
Homogéneo	7	9%
Centromérico	4	5%



3. Características clínicas y patrones de tinción

Cuadro 4. Género y Patrón de tinción

Edad	Femenino		Masculino		
	Nº	%	Nº	%	
Pacientes					
Patrones					
Moteado	27	24	56%	3	60%
Periférico	10	9	21%	1	20%
Homogéneo	7	6	14%	1	20%
Centromérico	4	4	9%	-	-

Cuadro 5. Edad y Patrón de tinción

Edad	< 20		20 - 29		30 - 39		40 - 49		50 - 59		60 +	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Pacientes												
Patrones												
Moteado	27	-	7	64%	12	54%	3	43%	5	83%	-	-
Periférico	10	1	100%	4	36%	5	23%	-	-	-	-	-
Homogéneo	7	-	-	-	3	14%	3	43%	1	17%	-	-
Centromérico	4	-	-	-	2	9%	1	14%	-	-	1	100%

Cuadro 6. Condición clínica y Patrón de tinción

Colagenopatías *	LES		AR		EMTC		LD		ESP		CREST		SS		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
	Pacientes														
	48														
Patrones															
Moteado	27	10	40%	6	75%	4	80%	4	100%	2	67%	-		1	100%
Periférico	10	10	40%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Homogéneo	7	5	20%	2	25%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Centromérico	4	-	-	-	-	1	20%	-	-	1	33%	2	100%	-	-

- * LES: Lupus Eritematoso Sistémico
- AR : Artritis reumatoidea
- EMTC: Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo
- LD : Lupus Discoide
- ESP : Esclerodermia
- SS : Síndrome de Sjogren

DISCUSIÓN

Las Enfermedades del Tejido Conectivo son un grupo de síndromes de etiología desconocida, que tienen como característica común el daño vascular y/o tisular mediado por fenómenos de autoinmunidad.⁵⁰⁻⁵¹

Múltiples manifestaciones de las enfermedades de tejido conectivo obligan a consultar a los servicios de urgencias. En el 20% de los casos es la primera manifestación de una enfermedad no diagnosticada, lo que dificulta su manejo rápido y agresivo. Aproximadamente 10-25% de los pacientes con enfermedades reumáticas visitan los servicios de urgencias. De éstos, una tercera parte requiere manejo en la unidad de cuidado intensivo (UCI)⁵¹⁻⁵². Las principales razones que llevan a estos pacientes a consultar son: exacerbación de alguna manifestación de enfermedad reumatológica pre-existente, desarrollo de una nueva manifestación de la misma, infección como resultado de la inmunosupresión, efectos adversos de los medicamentos utilizados en el tratamiento, enfermedades agudas serias no muy relacionadas con la enfermedad⁵³⁻⁵⁴

Otros de los factores es el relativamente prolongado tiempo de enfermedad, desde la aparición del primer síntoma hasta la primera consulta médica, nos habla en cierto modo de la benignidad inicial de estas patologías; la posterior demora diagnóstica se explicaría además de por la benignidad inicial, que no motivaría una consulta especializada desde un principio, por la dificultad en establecer un diagnóstico certero en una enfermedad de síntomas tan abigarrados⁵⁵⁻⁵⁶ Recordemos que en nuestro

medio influyen sobre ambos tiempos las características socioeconómicas de la población, con escasos recursos económicos y pobre educación sanitaria. Los signos y síntomas de debut han sido con mayor frecuencia los síntomas articulares como artralgias y artritis y las manifestaciones inespecíficas como malestar general, hiporexia, disminución de peso y fiebre, además de otros síntomas menos frecuentes⁵⁵⁻⁵⁶. Bennet R manifiesta que los signos y síntomas de presentación de las enfermedades del tejido conectivo son diversos⁵⁷

En el presente estudio se encontró que de una población de 74 casos que acudieron al laboratorio de Inmunología del Hospital Nacional Dos de Mayo, con un diagnóstico presuntivo de alguna enfermedad del Tejido Conectivo, a lo cuáles se les confirmó la presencia de ANA entre el periodo de febrero del 2005 y febrero del 2006, el 86% (64 casos) fueron mujeres y 14% (10 casos) varones, lo que establece una proporción para el sexo femenino predominante sobre el sexo masculino. Esto concuerda con lo reportado por Bennet R. y Bong D⁵⁸, los cuáles encontraron una relación de estas patologías entre sexo femenino y masculino de 18:2, algo similar encontraron Malla J y Harden J⁵⁹ con una relación de 17:2. Remarcando de esta manera la predominancia de estas patologías en el sexo femenino. Todos nuestros pacientes fueron mestizos. En la literatura médica no se demuestra una especial predilección racial⁵⁷.

La frecuencia de ANA séricos en la población varía en función de la edad y del sustrato antigénico usado, ya que el número de positivos aumenta con la edad y es mayor en la IFI sobre células Hep-2. Los títulos mayores a

1/160 sobre tejido congelado y a 1/640 sobre células Hep-2, suelen verse en pacientes con enfermedades reumáticas sistémicas.²⁴⁻²⁵ Los diferentes autoanticuerpos producen imágenes (patrones de tinción que les son característicos); estos patrones pueden sugerir la presencia de autoanticuerpos específicos que pueden diferenciarse entre sí por patrones de tinción.²⁶⁻²⁷

Los hallazgos en el estudio con respecto a la edad muestra que la mayoría de los casos (76%) estuvo comprendido entre las edades de 20 a 50 años, presentándose mayor predominancia entre la segunda y tercera década dato que concuerda con la literatura, donde se encuentra que la mayoría de los casos de las enfermedades del tejido conectivo, se presentan en la segunda o tercera década de la vida⁶⁰. Halla J y Hardin J⁵⁹ encontraron un promedio de edad de 29.3 años (rango: 9 - 66 años) . Komatireddy G et al.⁶¹ encontraron un promedio similar aunque algo más alto con un valor de 33.1 años (rango: 15 - 71 años). Esto también se puede deber al hecho que el Hospital Nacional Dos de Mayo tiene un mayor volumen de atención en la población adulta y en especial geronte, mientras que la población pediátrica recibe en su mayoría, atención en el Instituto Nacional del Niño.

De los 74 casos con ANA positivos y con presunción diagnóstica de enfermedad del tejido conectivo , sólo a 48 casos (65%) se le confirmó colagenopatía, 11(15%) casos presentaron enfermedad crónica, 8 (11%) casos otras enfermedades autoinmunes, 6 (8%) casos procesos inflamatorios y sólo 1 (1%) caso presentó cuadro de virosis, lo que nos

indica que otro tipos de patologías que no necesariamente son colagenopatías dan ANA positivos y sintomatología muy similar, por esto que se tiene la necesidad de ahondar en estudios para llegar realmente al origen de la patología que esta cursando.

Las enfermedades autoinmunológicas o las del tejido conectivo, de mayor importancia son: lupus eritematoso sistémico (lupus), esclerodermia, síndrome CREST (depósitos de calcio en la piel, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia, telangiectasia), enfermedad de Berguer, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, enfermedad vascular oclusiva, polimiositis, crioglobulinemia ⁴⁹. Según los hallazgos encontrados en este estudio, de los 48 casos que se le diagnosticó colagenopatía, 25 casos presentaron LES, 8 casos artritis reumatoidea, 5 casos EMTC, 4 casos Lupus discoide, 3 casos Esclerodermia, 2 casos CREST y 1 caso Síndrome de Sjogren, lo que ratifica a las enfermedades mas importantes del tejido conectivo.

De los 11 casos que presentaron enfermedad crónica, 2 casos presentaron Cirrosis hepática, 2 casos Hepatopatía crónica, 2 casos Hipertiroidismo, 2 casos Hipotiroidismo, 2 casos Insuficiencia cardíaca y 1 caso Insuficiencia renal. De los 8 casos que presentaron otras enfermedades autoinmunes, 4 casos presentaron anemia hemolítica, 2 casos Púrpura trombocitopénica hemolítica y 2 casos Tiroiditis de Hashimoto. De los 6 casos que cursaron proceso inflamatorio, 2 casos presentaron endocarditis infecciosa, 2 casos Hiperplasia prostática benigna, 1 caso miomatosis uterina y 1 caso Quiste ovárico. Finalmente 1 caso presento un cuadro de virosis. (Cuadro 2).

Estas patologías anteriormente mencionadas de alguna manera se las ve implicada con la presencia de anticuerpos antinucleares, y debido a que tienen una sintomatología muy parecida a colagenopatías es que se incluyeron en el estudio, pero la población propiamente de interés del estudio son los pacientes con ANA positivos y además con enfermedad del tejido conectivo confirmada que es lo que se va a tratar en adelante.

En diferentes países latinoamericanos se ha realizado algunos trabajos de enfermedades del tejido conectivo relacionados con la presencia de anticuerpos antinucleares; en Argentina Bovone y col⁴⁷, por la técnica de LIA destaca que en un patrón homogéneo presenta 60% con prevalencia de anti-histonas y anti-dsADN. De la totalidad de las muestras analizadas el 73% presentaron patrón moteado y se asoció de una manera más contundente a la presencia de anticuerpos anti-ENA, la imagen homogénea aportó escasa información respecto del perfil de anticuerpos específicos dada la elevada prevalencia de anti-ENA en estas muestras⁴⁷⁻⁴⁸. Igualmente en nuestro estudio se resalta que en los pacientes que presentaron colagenopatías (48 casos), el patrón moteado fue el más representativo constituyendo el 36% de la totalidad de los casos colagenopáticos. Seguido por el patrón periférico que también tuvo importancia significativa presentándose en el 14% de los casos colagenopáticos (Cuadro 3). Con respecto al sexo en los pacientes que presentaron colagenopatías (Cuadro 4) se corrobora la preponderancia del sexo femenino dato que concuerda con lo que encontraron Bennet, Bong y Spargo, ya mencionado anteriormente.

En los 48 pacientes que se le confirmó colagenopatía, el cuadro 5 nos muestra que al igual que en la totalidad de la muestra de estudio la mayor cantidad de casos cae en el grupo etáreo de 20 a 50 años, habiendo una preponderancia entre la segunda y tercera década lo que concuerda con lo anteriormente dicho por Halla y Hardin.

Además del valor del título de la prueba de ANA es importante evaluar los distintos tipos de ANA. Algunos tipos se asocian con determinadas enfermedades. Hay cinco tipos básicos de ANA: moteados, homogéneos, periféricos (anillo), centroméricos y nucleolares.. Muchos de estos anticuerpos son específicos de algunas enfermedades, mientras que algunos de ellos no son específicos de ninguna enfermedad⁴. La detección de los anticuerpos antinucleares aporta una información muy valiosa para la evaluación diagnóstica de los pacientes con TTC⁴. El conocimiento del valor predictivo de la prueba de ANA y la importancia de su título y tipo es fundamental para la evaluación del resultado de esta prueba. Además, algunos anticuerpos específicos se relacionan con algunas enfermedades y la presencia de estos anticuerpos tiene consecuencias muy importante^{4,17}

Según los hallazgos del estudio se pudo encontrar en el cuadro 6 que de las 7 colagenopatías detectadas, 25 casos tuvieron LES, de los cuáles 10 casos presentaron patrón moteado, 10 casos patrón periférico y 5 casos patrón homogéneo, ningún caso presentó patrón centromérico, lo que correlaciona con lo que dice Sontheimer²¹ el cuál muestra en sus trabajos que el modelo moteado se correlaciona con anticuerpos frente a varias fibronucleoproteínas y se observa en TMTC, LES y ESP. Los modelos

homogéneo²¹ y periférico¹³, que se correlacionan con anticuerpos frente al ADN nativo (ADNn) [o ADN de doble hélice (ADNdh)], se asocian con LES . Estos dos modelos pueden coexistir.

8 casos tuvieron Artritis reumatoide, de los cuáles 6 casos presentaron patrón moteado y 2 casos patrón homogéneo, relacionando esto con lo que dice Smolen⁶² el cual afirma que en esta patología se nota siempre la predominancia del patrón moteado.

Ya relacionando otros patrones con las diferentes patologías se puede decir que en el caso del patrón moteado granular grueso por indicar presencia de anticuerpos anticentrómero, se asocia con el Síndrome de CREST, también sugiere títulos altos de anticuerpo anti Sm (LES), anti RNP (EMTC), anti SCL-70 (Esclerodermia), anti SSB (Sind. de Sjögren- sicca); bajos títulos sugieren otras enfermedades del tejido conectivo. ^{62,63}

Para nuestro estudio 5 casos tuvieron EMTC, de los cuáles 4 presentaron patrón moteado y 1 patrón centromérico. Josef, Smolen y Gonter Steiner sostienen que las características serológicas que permiten diferenciar la EMTC de otras enfermedades del tejido conectivo son la presencia de títulos elevados de AAN, con patrón moteado, la presencia de anticuerpos anti-RNP y generalmente la ausencia de anticuerpos anti-Sm ⁶²⁻⁶⁴

4 casos tuvieron Lupus discoide, los cuáles presentaron patrón moteado, los cuáles concuerdan con lo reportado por Cassidy y Petty ⁶⁵ que muestran el 65% de pacientes con Lupus discoide presentó patrón moteado.

Los anticuerpos antinucleares pueden ser informados como positivos hasta en el 90% de los casos de esclerodermia. A la inmunofluorescencia los patrones más frecuentemente observados son el nucleolar y el moteado⁶⁶. Los pacientes con esclerodermia presentan por lo general un patrón moteado en el ANA, con posible tinción de tipo nucleolar (54%) o bien anticentrómera (10-30%)⁶⁶. En los hallazgos en nuestro estudio 3 casos tuvieron Esclerodermia, de los cuáles 2 casos presentaron patrón moteado y 1 caso patrón centromérico, lo cuál en cierta forma concuerda con la literatura revisada.

Sometheimer y Bernstein^{21,27} muestran que el modelo centromérico es característico del síndrome CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias)^{21,27}, al igual que lo dicho anteriormente por Smolen y Billings lo cuál concuerda con nuestro estudio en el cuál los 2 casos que tuvieron CREST presentaron patrón centromérico. Y finalmente 1 caso tuvo Síndrome de Sjogren, el cuál presentó patrón moteado.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con presunción diagnóstica del tejido conectivo ANA positivo que acudieron al Servicio de Inmunología del Hospital Dos de Mayo durante el periodo de febrero 2005 – febrero 2006, se caracterizan por presentar las siguientes características:

- La edad de mayor presentación de los casos fue entre 20 – 50 años.
- El sexo predominante fue el femenino sobre el masculino (8:1)
- EL 65% de los casos se le confirmó colagenopatía, seguido por enfermedad crónica(15%), otras enfermedades autoinmnes (11%), proceso inflamatorio(8%) y virosis (1%).

2. De los pacientes con colagenopatía confirmada, se tuvo las siguientes características:

- El 36% de los casos presentó patrón moteado, seguido del patrón periférico (14%), patrón homogéneo (9%) y patrón centromérico (5%)
- La edad de mayor presentación de los casos fue entre 20 – 50 años.
- El sexo predominante fue el femenino sobre el masculino(8:1)
- Las principales colagenopatias presentadas por los pacientes fueron LES (34%), seguido por Artritis reumatoidea (11%), EMTC(7%), Lupus discoide (5%), Esclerodermia(4%), CREST (3%) y Síndrome de Sjogren (1%)

3. De estas patologías del tejido conectivo, los pacientes con LES presentaron 40% patrón moteado y 40% patrón periférico, el 75% de pacientes con Artritis reumatoidea presentó patrón moteado, el 80% de los pacientes con EMTC presentó patrón moteado, el 100% de los pacientes con Lupus discoide presentó patrón moteado, el 67% de pacientes con Esclerodermia presentó patrón moteado, el 100% de los pacientes con CREST presentaron patrón centromérico, el 100% de los pacientes con Síndrome de Sjogren presentó patrón moteado.

RECOMENDACIONES

- Protocolización y estratificación de los pacientes con enfermedades del tejido conectivo para determinar los grupos de pacientes que se beneficiaran con el empleo de algún tratamiento eficaz.
- Ampliar la identificación de factores de riesgo para estas patologías, para así mejorar la estratificación de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Van der Lubbe PA, Dijkmans B, Markusse HM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of CD4 monoclonal antibody therapy in early rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.* 1995;38:1097-1106.
2. Font Franco J y Cervera Segura R. Enfermedad mixta del tejido conjuntivo y síndromes de solapamiento. En: Farreras Rozman. Tratado de "Medicina Interna". 13ra Ed. 1997;. Sec. 7: 1102-1103
3. Reichlin M, Harley JB, Lockshin MD: Serologic studies of monozygote twins with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1992,35:457
4. Cook L. New methods for detection of anti-nuclear antibodies. *Clin Immunopathol* 1998; 88: 211-220
5. Slater CA, Davis RB, Shmerling RH. Antinuclear antibody testing. A study of clinical utility. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1421-1425.
6. Viñas Gomis O. Autoanticuerpos: importancia clínica y métodos de detección. En: Font Franco J, García Carrasco M, Ramos Casals M, Cervera Segura, Morín MI eds. *Autoanticuerpos en la Práctica Clínica.* Barcelona: Masson; 2001. p. 3-35.
7. Hollingstworth PN, Pummer SC, Dawkins RL. Antinuclear Antibodies. En: Peter JB, Schoenfeld Y, eds. *Autoantibodies.* Amsterdam: Elsevier; 1996. p. 84-8.
8. Von Mühlen CA, Tan EM. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24 (5): 323-58
9. Pallares Ferreres L, Juliá Benique MR, Artigues Barceló. Abordaje del estudio por el laboratorio de la enfermedad autoinmune. En: Font Franco J, García Carrasco M,

- Ramos Casals M, Cervera Segura, Morín M, eds. Autoanticuerpos en la Práctica Clínica. Barcelona: Masson; 2001. p. 75-84.
10. Lopez-Longo EJ, Rodríguez Mathou M, Grau R, Carreño L. Anticuerpos en las enfermedades reumáticas. Clasificación y técnicas de detección. Rev Esp Reumatol 1996; 23 (5): 343-9.
 11. Bizarro N, Tozzoli R, Tonutti E, Piazza A, Manoni F, Ghirardello A, et al. Variability between methods to determine ANA anti-dsDNA and anti-ENA autoantibodies: a collaborative study with the biomedical industry. J Immunol Methods 1998; 219 (1-2): 99-107.
 12. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Salomon D, MPH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and test for specific autoantibodies to nuclear Ags. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 71-81.
 13. Lock RJ, Unsworth DJ. Antibodies to extractable nuclear antigens. Has technological drift clinical interpretation?. J Clin Pathol 2001; 54 (3): 187-90
 14. Kokuina E, Montero Casimiro J y otros. Determinación de autoanticuerpos por anti Ro/SSA, anti LA/SSB, anti SM y antiU1 RNP por el método de contraelectroforesis. Instituto de Hematología del Hospital Clínico-quirúrgico "Hermanos Almejeiras" de la ciudad de la Habana. Cuba. Internet: http://bsv.sld.cu/revistas/hih/vol12_1_96
 15. Fernández-Madrid F, Mattioli M. Antinuclear antibodies (ANA): immunologic and clinical significance. Semin Arthr Rheum 1976; VI: 83-124.
 16. Provost TT, Watson R. Antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. In: Norris DA, ed. Immune Mechanisms in Cutaneous Disease. New York: Marcel Dekker, 1989: 333-357.

17. Saitta MR, Keene JD. Molecular biology of nuclear antigens. *Rheum Dis Clin N Am* 1992; 18: 283-310.
18. Ward MM. Laboratory testing for systemic rheumatic diseases. *Postgrad Med* 1998; 103: 93-100.
19. Xavier RM, Yamauchi Y, Nakamura M, et al. Antinuclear antibodies in healthy aging people: a prospective study. *Mech Ageing Dev* 1995; 78: 145-154.
20. Kiuttu J, Hartikainen AL, Makitalo R, Ruuska P. The outcome of pregnancy in antinuclear antibody-positive women. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37: 160-163
21. Sontheimer RD, McCauliffe DP, Zappi E, Targoff I. Antinuclear antibodies: clinical correlations and biologic significance. *Adv Dermatol* 1991; 7: 3- 52.
22. Tan EM, Feltkamp TEW, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in 'healthy' individuals. *Arthr Rheum* 1997; 40: 1601-1611
23. Hamburger M, Hodes S, Barland P. The incidence and clinical significance of antibodies to extractable nuclear antigens. *Am J Med Sci* 1977; 273:21-28
24. Riboldi P, Asero R, Origgi L, et al Antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3: 205-211.
25. Shero JH, Bordwell B, Rothfield NF, Earnshaw WC. Antibodies to topoisomerase I in sera from patients with scleroderma. *J Rheumatol* 1987; 14 (Suppl 13): 138-140.
26. Chorzelski TP, Jablonska S, Beutner EH, et al. Anticentromere antibody: an immunological marker of a subset of systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1985; 113: 381-389.
27. Bernstein RM, Steigerwald JC, Tan EM. Association of antinuclear and antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1982; 48: 43-51.

28. Fritzler MJ. Antinuclear antibodies in the investigation of rheumatic diseases. *Bull Rheum Dis* 1985; 35: 1-10.
29. Moder KG. Use and interpretation of rheumatologic tests: a guide for clinicians. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 391-396.
30. Hahn BH. Antibodies to DNA. *N Engl J Med* 1998; 338: 1359-1368.
31. Evans J. Antinuclear antibody testing in systemic autoimmune disease. *Clin Chest Med* 1998; 19: 613-625.
32. Jansen EM, Deng J-S, Beutner EH, et al. Comparison of commercial kits for the detection of anti-nDNA antibodies using *Crithidia luciliae*. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 461-469.
33. Lange A. Evaluation of the simultaneous estimation of anti-dsDNA and antissDNA antibodies for clinical purposes. *Clin Exp Immunol* 1978; 31: 472-481.
34. Falanga V, Medsger TA, Reichlin M. Antinuclear and antisingle-stranded DNA antibodies in morphea and generalized morphea. *Arch Dermatol* 1987; 123: 350-353.
35. Buskila D, Berezin M, Gur H, et al. Autoantibody profile in the sera of women with hyperprolactinemia. *J Autoimmun* 1995; 8: 415-424.
36. Gripenberg M, Helve T, Kurki P. Profiles of antibodies to histones, DNA and IgG in patients with systemic rheumatic disease determined by ELISA. *J Rheumatol* 1985; 12: 934-939
37. Rubin RL, Waga S. Antihistone antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987; 14 (Suppl 13): 118-126.
38. Grossman L, Barland P. Histone reactivity of drug-induced antinuclear antibodies. *Arthr Rheum* 1981; 24: 927-931.

39. Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R, et al. One hundred anti-Ro (SSA) antibody positive patients: a royear follow-up. *Medicine* 1995; 74: 109-130.
40. Field M, Williams DG, Charles P, Maini RN. Specificity of anti-Sm antibodies by ELISA for systemic lupus erythematosus: increased sensitivity of detection using purified peptide antigens. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 820-825
41. Combe B, Rucheton M, Graafland H, et al. Clinical significance of anti- RNP and anti-Sm autoantibodies as determined by immunoblotting and immunoprecipitation in sera from patients with connective tissue diseases. *Clin Exp Immunol* 1989; 75: 18-24.
42. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease – An apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *AmJMed*1972;52:149- 159
43. Craft J. Antibodies to snRNPs in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 1992; 18: 311-335.
44. Jarzabek-Chrozelska M, Blaszczyk M, Jablonska S, et al. Scl 70 antibody - a specific marker of systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1986; 115: 393-401.
45. Rothfield NF. Autoantibodies in scleroderma. *Rheum Dis Clin N*1992; 18: 483-498.
46. Vázquez-Abad D, Rothfield NF. Sensitivity and specificity of anti-Jo-I antibodies in autoimmune diseases with myositis. *Arthr Rheum* 1996; 39: 292-296.
47. Bovone N, Fuente M, Eposto E. Detección de anticuerpos anti-núcleo con inmunoensayo lineal. Correlación con inmunofluorescencia indirecta. *Acta bioquím. clín. latinoam.* 2005; 39 (4).

48. Guevara P, Campoverde N, Valores de los anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo y, complemento en personas normales .Universidad de Cuenca, Ecuador. 2004
49. Emlen W, O'Neill L. Clinical significance of antinuclear antibodies; comparison of detection with immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays. *Arthr Rheum* 1997; 40: 1612-1618.
50. Lopez-Longo EJ, Rodríguez Mathou M, Grau R, Carreño L. Anticuerpos en las enfermedades reumáticas. Clasificación y técnicas de detección. *Rev Esp Reumatol* 1996; 23 (5): 343-9.
51. Callen JP, Klein J. Subacute cutaneous lupus erythematosus clínico, serológico, inmunogenético and terapéutico consideraciones en 72 pacientes. *Arthritis Rheum* 1988, 31: 1.007-1.013.
52. Herrero C, Bielsa I, Font J, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus. Clinical pathologic findings in 13 cases. *J. Am Acad Dermatol.* 1988; 19: 1.057-1.062.60)
53. Lackington C, Avino C, Carrasco M. Incidencia relativa de las afecciones reumáticas. *Rev Méd Chile* 1972; 100: 564-71.
54. Neira O, Cerda C, Alvarado M, Grisanti M, Palma S, Basualdo J, Guzmán L. Descripción epidemiológica de las consultas de un policlínico de reumatología. *Reumatología* 1990; 6: 104-8.
55. Rodríguez G, Villar del Campo I. Concordancia diagnóstica entre atención primaria y atención especializada tras consulta urgente. *Aten Primaria* 2000; 25: 22-30.
56. Le Roy EC, Maricq HR, Kahaleh MB. Undifferentiated connective tissue syndromes. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 341-3.

57. Bennet RM. Mixed connective tissue disease and other overlap syndromes. In: Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy SH, Sledge CB, editors. Textbook of Rheumatology. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1989. P. 1147-65.
58. Bennet RM, Bong DM, Spargo BH. Neuropsychiatric problems in mixed connective tissue disease. Am J Med 1978; 65: 955-62.
59. Halla JT, Hardin JG. Clinical features of the arthritis of mixed connective tissue disease. Arthritis Rheum 1978; 21: 497-503.
60. Harper FE, Marico HR, Turner RE, Lidman RW, Leroy EC. A prospective study of Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. Am J Med 1982; 72: 883-8.
61. Komatireddy GR, Wang GS, Sharp GC, Hoffman RW. Antiphospholipid antibodies among anti-U1 -70 Kda autoantibody positive patients with mixed connective tissue disease. J Rheumatol 1997; 24: 319-22.
62. Smolen JS, Steiner G. Mixed connective tissue disease. To be or not to be?. Arthritis Rheum 1998; 41: 768-77.
63. Billings PB, Allen RW, Jensen FC, Hoch SO. Anti-RNP monoclonal antibodies derived from a mouse strain with lupus-like autoimmunity. J Immunol 1982; 128: 1176-80.
64. Reichlin M. Undifferentiated connective tissue disease, overlap syndromes, and mixed connective tissue diseases. In: Koopman WJ, editor. Arthritis and allied conditions. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. p.1309-18.
65. Cassidy JT, Petty RE. Systemic lupus erythematosus. In: Cassidy JT, Petty RE. Textbook of Pediatric Rheumatology. Third edition. Philadelphia, Saunders Company, 1995:323-364.

66. García-Consuegra Molina J, Merino Muñoz R. Lupus eritematoso sistémico. Esclerosis sistémica y Dermatomiositis. En Pascual Gomez E, R odriguez Valverde V, Carbonell Abello J, Gomez-Reino Carnota JJ. Tratado de Reumatología. Editorial Arán. 1998.

ANEXOS

I. Definición de términos:

- 1) **ANA(anticuerpos antinucleares)** .- determinación analítica que mide las inmunoglobulinas que son específicas contra antígenos del núcleo de células del propio cuerpo

En la práctica, se coloca una gota de suero dentro de un núcleo preparado cuidadosamente (la fuente de los núcleos varía de laboratorio a laboratorio). El anticuerpo antinuclear se detecta entonces añadiendo una proteína marcadora especial que contenga una “etiqueta“ fluorescente. El núcleo con el ANA unido se ve bajo un microscopio fluorescente especial.

- 2) **Enfermedad autoinmune.**- Una enfermedad autoinmune es una enfermedad donde el cuerpo ataca a sí mismo. Es decir que el sistema inmunitario se convierte en el agresor y ataca a partes saludables del cuerpo en vez de protegerlo. Existe una respuesta inmune exagerada contra sustancias y tejidos que normalmente están presentes en el cuerpo. Las causas son todavía desconocidas y son probablemente el resultado de múltiples circunstancias,(p.e predisposición genética).

- 3) **Enfermedad del tejido conectivo** .- Las enfermedades del tejido conectivo conocidas como "enfermedades del colágeno" incluyen: Artritis Reumatoidea (AR) Artritis Crónica Juvenil (ACJ), Lupus Eritematoso Sistémico (LES) , Esclerodermia, Miopatías inflamatorias , Síndrome de Sjögren (SS) ,Síndromes de superposición del tejido conectivo, Vasculitis

- 4) **IFI (inmunofluorescencia indirecta).**- aplicada a la detección de anticuerpos específicos en el suero del paciente frente a un determinado antígeno o a la detección de un antígeno en una muestra clínica.

Inmunofluorescencia indirecta: sobre un porta que lleva pegado un antígeno conocido, añadimos el suero problema. Si éste contiene anticuerpos específicos, se unen al antígeno. Los anticuerpos del suero no específicos del antígeno del porta se eliminan mediante un lavado. Posteriormente se añade un suero anti-inmunoglobulina humana marcada con isotiocianato de fluoresceína (conjugado). El conjugado se une a los anticuerpos específicos o se elimina mediante lavado si no había anticuerpos específicos en el suero.

La lectura se hace con un microscopio de fluorescencia cuya luz excita al isotiocianato de fluoresceína haciendo que emita luz fluorescente de color verde. La observación de luz verde fluorescente “tiñendo” un objeto del porta indica la presencia del antígeno en la muestra o de anticuerpos específicos en el suero, según el caso.

- 5) **Células Hep-2.**- las improntas en monocapas de células de cultivo Hep-2, son células de cultivo de epiteloma humano tipo II, que permiten el reconocimiento de antígenos en todas las fases de la mitosis y presentan hasta 30 patrones diferentes. En el trabajo se observan interfase y metafase, y se agrupan en patrón homogéneo, moteado, nucleolar y centromérico.

- 6) **LES (lupus eritematoso sistémico).**- es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune y de etiología desconocida, caracterizada por afectación de múltiples órganos y sistemas y por la presencia de anticuerpos antinucleares.

7) **Esclerosis Sistémica Progresiva.-** es una enfermedad desmielinizante, neurodegenerativa, crónica y no contagiosa del sistema nervioso central. Es, tras la epilepsia, la enfermedad neurológica más frecuente entre los adultos jóvenes.

Puede presentar una serie de síntomas que aparecen en ataques o que progresan lentamente a lo largo del tiempo

8) **CREST.-** es un síndrome de esclerodermia. Su nombre es un acrónimo de sus características clínicas:

- **Calcinosis** (depósitos de calcio).
- Fenómeno de **Raynaud**.
- **Disfunción esofágica**.
- **Esclerodactilia**.
- **Teleangiectasias** (dilatación de pequeños vasos).

Actualmente solamente dos de los criterios bastan para hacer el diagnóstico de CREST .

9) **Síndrome de Sjogren.-** El Síndrome de Sjögren (SS) es un trastorno autoinmunitario crónico de etiología desconocida, que se caracteriza por infiltración linfoplasmocitaria de las glándulas exocrinas con destrucción epitelial, provocando un síndrome seco definido por sequedad oral (xerostomía) y ocular (xeroftalmía).

Existen dos formas clínico-patológicas de SS: la primaria, síndrome seco (queratocon-juntivitis seca y xerostomía), que cursa aisladamente y la secundaria asociada a otra conectivopatía y con más frecuencia a la Artritis Reumatoide, como también al Lupus, Esclerosis sistémica, Polimiositis, Hepatitis auto inmune, Cirrosis biliar, etc.

II. Formato de Ficha de Registro de Datos de Historia Clínica:

FICHA DE REGISTRO DE DATOS

1. N° Historia Clínica: _____

2. Año de admisión: _____

3. Género: () M () F

4. Edad: ____ años

5. Fecha de Nacimiento: _____

6. Presencia de Anticuerpos antinucleares:

Si / No	Fecha	Patrón
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

7. Presunción diagnóstica de Colagenopatías

8. Otras enfermedades relacionadas

8.1 Enfermedad Infecciosa: Si ___ No ___
Enfermedad: _____ Hace cuanto tiempo: _____ meses

8.2. Trastorno del compromiso articular: Si ___ No ___
En donde: _____ Tiempo: _____ meses

Algún Traumatismo: _____ Edad: _____ años

Alguien de la familia con compromiso articular o alguna enfermedad

autoinmunes Si ___ No ___

De ser si la respuesta

Grado de parentesco?

() padre () madre () hermana (o)

Enfermedad: _____

Esta viva: Si ___ No ___

Otras :

9. Otras enfermedades artríticas o autoinmunes:

Enfermedad

Sintomatología

Enfermedad	Sintomatología
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>

10. Conclusiones del Médico:

Operador: _____

CONCLUSION MEDICA * PATRON DE TINCION

Count

CD_COND	PATRON				Total
	centro meri	homo geneo	motea do	periferi co	
Enf autoinm	anemia hemolitica		4		4
	artritis reumatoide		2	6	8
	PTI			2	2
	tiroiditis de hashimoto			2	2
	Total		2	14	16
Enf cronic	Insuficiencia renal			1	1
	cirrosis hepatica			2	2
	hepatopatia cronica		1	1	2
	hipertiroidismo			2	2
	hipotiroidismo			2	2
	insuf cardiaca			1	1
	,valvulopatia			1	1
	insuficiencia cardiaca li			1	1
Total		1	10	11	
Proc inflam	endocarditis infecciosa			2	2
	hiperplasia prostatica benigna			2	2
	miomatosis uterina			1	1
	quiste ovarico derecho			1	1
	Total			6	6
Colagenopat	CREST	2			2
	EMTC	1		4	5
	ESP			1	1
	LES		5	10	10
	Lupus discoide			4	4
	Sindrome de Sjogren			1	1
	esclerodermia			1	1
	ESP	1			1
Total	4	5	21	10	40
Virosis	virosis			1	1
	Total			1	1