

Editorial

Principales autoanticuerpos en lupus eritematoso sistémico y esclerosis sistémica

J. Molina

El descubrimiento de las células LE en 1948 (1), fue el inicio de la extensa investigación de los anticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y otras enfermedades del tejido conectivo. Este hallazgo fue un hecho importante en relación con la naturaleza inmunológica del lupus y originó la identificación de un número cada vez mayor de anticuerpos, en la actualidad muy cercano a cuarenta. Pronto se supo que existía un factor sérico (gamaglobulina) responsable del fenómeno LE.

Friou en 1957 (2) demostró la aplicación de la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) a la detección de los anticuerpos antinucleares. Beck en 1961 (3) describió los diferentes patrones de fluorescencia; desde entonces ha habido contribuciones muy importantes particularmente en la última década (4 -10).

Debido al empleo de mejores sustratos y a la aplicación de técnicas inmunoquímicas y de biología molecular para la caracterización de los antígenos, el nombre de anticuerpos antinucleares ha sido remplazado por el de autoanticuerpos (11), ya que en algunas enfermedades reumáticas, reaccionan con otros componentes de la célula como el citoplasma o estructuras del citoesqueleto. Existe un amplio espectro de autoanticuerpos que reaccionan con varias moléculas de la célula como DNA, ácido ribonucleico, histonas, proteínas áci-

das nucleares y complejos de esos elementos moleculares.

La presencia de autoanticuerpos parece estar asociada con predisposición genética, factores ambientales (luz ultravioleta, virus, drogas, etc.), factores hormonales, infecciones crónicas, enfermedades neoplásicas y edad avanzada.

Se pueden determinar por medio de diferentes técnicas como hemaglutinación, radioinmunoanálisis (RIA), contrainmunolectroforesis (CIE), inmunodifusión (ID) y otras más sofisticadas. Sin embargo, la inmunofluorescencia indirecta (IFI) es la más difundida y proporciona valiosa información en relación con los diferentes patrones, aunque no determina la especificidad del anticuerpo. Para su identificación correcta se requiere de otras técnicas. Las nuevas (Elisa, Western Blot) son muy sensibles y aunque han permitido el descubrimiento de nuevos autoanticuerpos, no han remplazado a la IFI ni a la ID en los laboratorios clínicos.

A pesar de todos los avances, no se ha logrado estandarizar la prueba ideal, debido posiblemente a diferentes tecnologías. Con el uso de sustratos de cultivos celulares como las células HEP- 2 se ha logrado establecer una estandarización más adecuada (12).

Es bien conocido que muchas enfermedades autoinmunes, principalmente el LES, se caracterizan por hiperactividad de los linfocitos B, lo que da origen a producción de gran cantidad de autoanticuerpos. Probablemente algunos son responsables de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, pero son más importantes en el diagnósti-

Dr. Javier Molina L.: Profesor Titular de Medicina Interna y Jefe Sección de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

Solicitud de separatas al Dr. Molina.

co, manejo y clasificación de subgrupos. Hay evidencia de que anticuerpos contra el DNA de cadena doble (nativo) y posiblemente otros anticuerpos juegan un papel directo en la patogénesis de la nefritis lúpica (13, 14).

Una característica frecuente de algunas enfermedades autoinmunes (LES, escleroderma, poli-dermatomiositis, Síndrome de Sjögren) es la presencia de una respuesta inmune con producción de anticuerpos contra antígenos normalmente inaccesibles, intracelulares, localizados en el citoplasma, nucleosoma, matriz nuclear o nucléolo.

Sin embargo, solamente en tres entidades (LES, enfermedad mixta del tejido conectivo y lupus inducido por drogas) los autoanticuerpos se requieren como criterio diagnóstico; su ausencia prácticamente excluye el diagnóstico.

Poco se conocía de la estructura de los antígenos hasta 1979, cuando Lerner y Steitz (8) encontraron que la mayor parte de los antígenos nucleares extraíbles (ENA) eran partículas de RNA y proteínas (ribonucleoproteínas). Según su localización se llaman ribonucleoproteínas pequeñas nucleares (Snurps), o ribonucleoproteínas pequeñas citoplasmáticas (Scyrps). Las más importantes y conocidas son el anti-Sm, anti-U1RNP, anti-Ro y anti-La.

La partícula unida por el anti-nRNP está compuesta de un componente RNA llamado U1 y complejos de unas siete proteínas; la partícula Sm está compuesta por las mismas proteínas y los componentes U2, U1, U4, U5 y U6. El Ro y el La también están compuestos por RNA pequeños conocidos como h Y1-5.

La identificación de cada anticuerpo en particulares de trascendental importancia para hacer diagnósticos más específicos y para definir los subgrupos de las enfermedades autoinmunes principalmente en el LES (15,16). Parece que según el tipo de autoanticuerpo se puede presumir el compromiso de los diferentes sistemas (17).

Autoanticuerpos en LES

Los anticuerpos contra antígenos nucleares son los mejores marcadores de la enfermedad y cons-

tituyen la prueba más importante para el diagnóstico. Tres hacen parte de los nuevos criterios de la ARA para el diagnóstico de LES (18).

Aunque los pacientes con LES pueden producir autoanticuerpos contra cualquier elemento celular, los principales reaccionan con el DNP e histonas, DNA de cadena doble (nativo), DNA de cadena sencilla (desnaturalizado) o ribonucleoproteínas nucleares y citoplasmáticas.

Anticuerpos contra DNP e histonas. Reaccionan contra complejos DNA-histona (nucleosoma). A la IFI producen el patrón homogéneo; el DNP es el responsable de la formación de las células LE. En títulos altos se encuentran fundamentalmente en LES, en títulos bajos en otras enfermedades reumáticas.

Los anti-histona constituyen un grupo de autoanticuerpos que reaccionan únicamente con la porción proteica de los nucleosomas (histonas). Se encuentran en la mayoría de los pacientes con lupus inducido por drogas, en la tercera parte de los enfermos con LES y en algunos con artritis reumatoidea (19, 20).

Si bien la mayoría de los pacientes que reciben procainamida o hidralazina por largos períodos de tiempo desarrollan autoanticuerpos, sólo 15 a 20% presentan síntomas (21-22), especialmente en el grupo de acetiladores lentos (23). Sin embargo, estas drogas inducen diferentes autoanticuerpos, la procainamida contra las fracciones H2A y H2B y la hidralazina contra H3 y H4 (24). En consecuencia, cada droga puede producir síntomas por diferentes mecanismos. Parece ser que en individuos sintomáticos por la ingestión de procainamida predominan los anticuerpos de tipo IgG H2A - H2B.

Existe controversia en relación con los anticuerpos antiguanosina, los cuales se encuentran en 70% de los pacientes que reciben procainamida; algunos sólo los han encontrado en pacientes sintomáticos (artritis, pleuritis, pericarditis) (25).

Anticuerpos contra el DNA. El DNA está presente en el núcleo celular en forma de cadena doble (nativo) o de cadena sencilla (desnaturalizado). En general constituyen una familia de autoanticuerpos muy heterogéneos. Además del nativo y

desnaturalizado existen los que reaccionan con el DNA Z y contra ciertos polinucleótidos y bases.

El anticuerpo contra el DNA de cadena doble (nativo) se encuentra casi exclusivamente en pacientes con LES. Es positivo en 50 a 70% de los casos y se asocia con nefropatía; casi siempre se correlaciona con hipocomplementemia (26). Sus niveles fluctúan paralelamente con la actividad de la enfermedad y es marcador de un subgrupo caracterizado por compromiso renal severo.

Si bien se le considera como responsable de lesiones tisulares principalmente a nivel renal, su patogenecidad parece estar relacionada con el isotipo (IgG o IgM), subclase de IgG, alta avidéz y carga isoeléctrica (13).

El patrón periférico o en anillo a la IFI es sugestivo de corresponder a este autoanticuerpo; se confirma por la prueba de *Crithidia luciliae*, que parece ser bastante específica. Sin embargo, títulos bajos se pueden encontrar en síndromes lúpicos inducidos por drogas (27).

El anticuerpo contra el DNA de cadena sencilla (desnaturalizado) se encuentra en la mayoría de los pacientes con LES pero igualmente en muchas enfermedades reumáticas y no reumáticas. También ha sido implicado en la patogénesis de la nefritis lúpica (11).

Anticuerpos contra las ribonucleoproteínas nucleares o citoplasmáticas. Inicialmente descritos como anticuerpos contra ENA por la facilidad con que eran lavadas de los núcleos de las células. Producen el patrón moteado fino a la IFI pero se detectan por otras técnicas diferentes.

Aunque por lo general los ENA comprenden Sm y RNP, esta denominación incluye también el Ro y el La.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con LES tienen anti-U1RNP, la tercera parte anti-Sm, 40% anti-Ro y 10% anti-La. En general uno o más de estos anticuerpos se encuentran en 79% de los pacientes.

Anticuerpo anti-Sm. Originalmente descrito por Tan y Kunkel en 1966 (28), se le considera como un anticuerpo altamente específico de LES (29). Sin embargo, en los últimos años nosotros y otros investigadores (30) hemos observado algunos

pacientes positivos para anti-Sm que no satisfacen totalmente los criterios diagnósticos de esta entidad.

Aunque es muy específico, es poco sensible; sólo se encuentra aproximadamente en la tercera parte de los pacientes con LES (31). Recientemente investigadores japoneses (32) informaron que solamente 21% de sus pacientes con LES tenían este anticuerpo, detectado por inmunodifusión; esta cifra se elevó a 30% al utilizar RIA.

También en nuestro medio se han encontrado cifras diferentes. Otero y cols (33), como aparece en el presente número de esta revista, encontraron una positividad de 35%. En un estudio de 100 pacientes, nosotros encontramos el anti-Sm en 17 pacientes (34). Quizás empleando otra tecnología, esta cifra sea realmente mayor, como ocurrió en el estudio japonés (32).

Si bien la presencia de este autoanticuerpo es muy importante para el diagnóstico, no parece haber ninguna característica clínica especial en los pacientes lúpicos con anti-Sm. La correlación es muy controvertida; algunos han encontrado más compromiso del SNC en presencia de este autoanticuerpo (35), pero este hallazgo no ha sido corroborado por otros. Se le ha encontrado en presencia de nefritis moderada con curso benigno, hallazgos opuestos a los de otros autores (36).

También existe controversia en relación con los títulos de anti-Sm y la actividad de la enfermedad. Algunos (37) han encontrado correlación positiva. Sin embargo, parece ser que, al contrario de lo que ocurre con los niveles de anti-DNA, los títulos de anti-Sm permanecen estables por periodos largos de tiempo, independientemente de la actividad de la enfermedad (29).

Recientemente se informó el caso de un paciente con LES que después de una reactivación de la enfermedad produjo anticuerpos contra polipéptidos específicos de Sm (B, B' y D) de manera concomitante con la desaparición de anticuerpos anti-DNA de cadena doble (38). Se sugiere que las células B que son específicas para anti-Sm, son activadas y reguladas independientemente de las células B específicas para anti-DNA de cadena doble (29).

La respuesta de anti-DNA nativo puede ser el

resultado de la activación policlonal de células B, situación que no es aplicable a los anticuerpos anti-Sm (39).

Por lo tanto el anti-Sm es una consecuencia y no la causa de los eventos patogénicos que producen reactivación de la enfermedad.

Es extremadamente raro encontrar un paciente con anti-Sm únicamente; por lo general está asociado al anti-U1RNP y en estas circunstancias los dos subgrupos son indistinguibles desde el punto de vista clínico. Sólo aquellos pacientes que únicamente tienen anti-U1RNP se presentan con manifestaciones clínicas favorables y mejor pronóstico.

Anticuerpos anti-U1RNP. Cuando se encuentra como único autoanticuerpo y en títulos altos, probablemente delimita un subgrupo de pacientes que tienen enfermedad mixta del tejido conectivo (LES, escleroderma, polimiositis). Para muchos reumatólogos es una entidad independiente (7), para otros es un subgrupo de LES o de escleroderma.

Al contrario de lo que ocurre con el anti-DNA de cadena doble en el LES, los niveles de anti-U1RNP permanecen elevados independientemente de las fluctuaciones clínicas de la enfermedad.

Los pacientes con LES con este autoanticuerpo (40%), generalmente tienen otros anticuerpos; los que solamente tienen anti-U1RNP carecen de anti-DNA nativo y la incidencia de compromiso renal es baja. La nefropatía ocurre cuando se encuentran además otros autoanticuerpos (anti-DNA, anti-Ro).

Anticuerpo anti-Ro (SSA). Por haber sido descubierto en laboratorios distintos tiene diferentes denominaciones: anti-SSA (Síndrome de Sjögren A) y anti-Ro (iniciales del primer paciente en quien se descubrió). Este último es el nombre más aceptado en la actualidad.

Se encuentra fundamentalmente en Síndrome de Sjögren (70 a 95%) y LES (30 a 40%); también en artritis reumatoidea, escleroderma, polimiositis. En bajo título en 5 a 15% de personas normales (40).

Probablemente es el autoanticuerpo que mejor se correlaciona con determinadas manifestaciones clínicas. En estas circunstancias la piel es el órga-

no más afectado y esto ocurre en el lupus eritematoso cutáneo subagudo, lupus neonatal, pacientes lúpicos con deficiencia de C2 y en el lupus seronegativo.

En el LES, por lo general, el anti-Ro se encuentra asociado al anti-La; pacientes con anti-Ro y anti-La o con anti-La tienen menos nefritis que los que únicamente tienen anti-Ro (41). La mayoría con anti-Ro (77%) tienen anti-DNA nativo, mientras que 33% con anti-Ro y anti-La tienen anti-DNA nativo. Por lo tanto, es posible que el anti-Ro tenga relación con la nefropatía (42).

Se han descrito dos subgrupos de anti-Ro con diferencias cuantitativas, genéticas y clínicas. En el subgrupo que solamente tiene anti-Ro, los niveles del anticuerpo son bajos y se asocian con HLA DR2 y DQw1. El subgrupo con anti-Ro y anti-La se asocia con HLA B8, DR3, DRw52 y DQw2; es más común en los viejos, tienen más síndrome seco y menos compromiso renal.

Probablemente existe un subgrupo de pacientes con autoanticuerpos negativos; son enfermos muy fotosensibles, con lesiones cutáneas y poco compromiso renal y del SNC. Sin embargo, aproximadamente 60% de estos pacientes tienen anti-Ro; otros, anti-DNA de cadena sencilla. En consecuencia, solamente un pequeño porcentaje (1 a 2%) son realmente seronegativos.

El patrón a la IFI es variable, moteado fino o citoplasmático (células HEp - 2) relacionado con el estado del antígeno en la célula. Por lo tanto es importante detectarlo por CIE o ID.

Anticuerpo anti-La (SSB). Se encuentra en síndrome de Sjögren (60 a 85%) y en LES (15%).

Rara vez se presenta como único autoanticuerpo, casi siempre está asociado al anti-Ro. Los niveles de anti-DNA nativo son menores en pacientes que tienen este anticuerpo.

Anticuerpo anti-Ma. Está dirigido contra proteínas ácidas nucleares; se encuentra en 18% de los pacientes con LES y es exclusivo de esta entidad (43). Delimita el subgrupo lúpico de peor pronóstico caracterizado por dermatitis recalcitrante y severo compromiso renal y del SNC.

Anticuerpo anti-Su. El antígeno también es una proteína ácida nuclear. Al parecer es exclusivo de

LES y aunque no identifica un subgrupo definido, los pacientes tienen menos dermatitis, alopecia y artritis, pero mayor incidencia de fenómeno de Raynaud.

Anticuerpo anti-Ki. Descrito por Tojo en 1981 (44), ocurre en 10% de los pacientes con LES. Identifica a un subgrupo con artritis, pericarditis e hipertensión pulmonar.

Anticuerpo contra antígeno nuclear de células proliferantes. El antígeno es una proteína ácida nuclear llamada ciclina. Se encuentra en 10% de los pacientes con LES, desaparece rápidamente con la terapia con corticoesteroides y al parecer se asocia con mayor daño renal.

Antiproteína P ribosomal. Reacciona con tres fosfoproteínas ribosomales (PO, P1 y P2). Ocurre en 6 a 12% de los pacientes con LES y ocasiona un patrón cicloplasmático y nucleolar. Con frecuencia se asocia con el anti-Sm. Recientemente se le ha encontrado asociado con psicosis lúpica y no con otro tipo de psicosis (45).

Autoanticuerpos en esclerosis sistémica. Con el empleo de sustratos de cultivos de células, se ha logrado apreciar una serie de autoanticuerpos antes no definidos con sustratos convencionales (hígado o riñón de ratón); con éstos la positividad únicamente llegaba a 40%. Con las células HEp - 2 es de 98% (46).

Con IFI, el patrón moteado fino es el más frecuente; el nucleolar se encuentra en la tercera parte de los pacientes con la forma difusa y en 10% de los que tienen CREST.

En los últimos años se han identificado dos anticuerpos relativamente específicos; el anti-Scl 70, más frecuente en la forma difusa (20 a 30%) y el anticentrómero (ACA), más común en la forma limitada (50%), cifra menor que la encontrada inicialmente por Frizler (47).

De 397 pacientes con esclerosis sistémica estudiados en la Universidad de Pittsburgh, 22% tenían ACA y 26% anti-Scl 70; ninguno tenía ambos anticuerpos (48). La correlación de ACA con la forma limitada y de anti-Scl 70 con la difusa es la mejor evidencia de que representan subgrupos de la esclerosis sistémica o que factores importantes del huésped determinan su producción.

La mayoría de los estudios demuestran que el ACA se encuentra principalmente en pacientes con CREST o sea aquellos con menos compromiso cutáneo y de órganos internos (47,49).

Sin embargo, nosotros hemos encontrado este autoanticuerpo en algunas entidades diferentes a CREST, pero que como característica importante casi todos los pacientes tienen fenómeno de Raynaud (50).

La presencia de ACA en pacientes con enfermedad de Raynaud es de 5 a 10% según diferentes autores (51).

En consecuencia, la presencia de este anticuerpo en pacientes con Raynaud puede tener significado pronóstico, ya que suele estar presente por años, antes de manifestarse el CREST.

Nosotros y otros (52, 53) hemos encontrado asociación de ACA con vasculitis digital e hipertensión pulmonar en pacientes con o sin CREST.

Al contrario, el anti-Scl 70 identifica otro subgrupo de pacientes que tienen más compromiso cutáneo y con frecuencia fibrosis pulmonar; su presencia es predictiva de enfermedad pulmonar restrictiva con fibrosis intersticial.

Estudios recientes sugieren que el antígeno Scl 70 es el producto de degradación de DNA topoisomerasa I (Topo I) y el anticentrómero es un anticuerpo anti-Kinetocoro.

La coexistencia de anti-Scl 70 y ACA ha sido informada únicamente en dos pacientes (54).

Una característica especial de la escleroderma es que algunos pacientes producen autoanticuerpos contra antígenos intranucleolares; RNA polimerasa I (Pol I), antígeno PM-Scl y la fibrilarina que es un componente de la partícula U3RNP.

El anti-RNA pol I y el anti-U3RNP son marcadores específicos de escleroderma; pacientes con anti-RNA pol I tienen la forma difusa con alta prevalencia de compromiso renal y cardíaco, el anti-U3RNP predomina en hombres con poco compromiso articular, el anti-PM-Scl se asocia con alta prevalencia de miositis e insuficiencia renal.

Es importante anotar que la alta prevalencia de cáncer pulmonar en escleroderma (55), se correlaciona con la presencia de anti-topo I, lo cual

sugiere que un mecanismo inmunológico común media la producción de fibrosis pulmonar y de neoplasia.

Opuesto a informaciones previas los anticuerpos antinucleares se encuentran frecuentemente en las formas localizadas de la escleroderma.

El hallazgo de 32% de positividad en el estudio de Ariza y cols, que aparece en el presente número de esta revista (56) es más bajo que el informado por Takehara (67%) (57), quizás debido a diferente sustrato antigénico.

Hasta el presente no existen autoanticuerpos que delimiten mejor las formas localizadas.

En conclusión, en la medicina clínica la determinación de los autoanticuerpos es muy importante para el diagnóstico, a veces en el manejo y pronóstico de los pacientes y como marcadores específicos de los distintos subgrupos.

La información sobre la estructura y función biológica de los antígenos puede proporcionar claves de la etiología y patogénesis de las enfermedades autoinmunes.

REFERENCIAS

1. **Hargraves MM, Richmond H, Morton R.** Presentation of two bone marrow elements: The "tart" cell. *Mayo Clin Proc*, 1948; **23**: 25-28.
2. **Friou GJ.** (Abstrae). Clinical application of lupus serum-nucleoprotein reaction using fluorescent antibody technique. *J Clin Invest* 1957; **36**: 890.
3. **Beck JS.** Variations in the morphological patterns of "autoimmune" nuclear fluorescence. *Lancet* 1961; **1**: 1203-1205.
4. **Dubois EL.** Current status of the LE cell test. *Semin Arthritis Rheum* 1971; **1**: 97-115.
5. **Reichlin M, Mattioli M.** Antigens and antibodies characteristic of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1974; **24**: 756-760.
6. **Mattioli M, Reichlin M.** Characterization of a soluble nuclear ribonucleoprotein antigen reactive with LE sera. *J Immunol* 1971; **197**: 1281-1290.
7. **Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman RH.** Mixed connective tissue disease - an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; **52**: 149-159.
8. **Lerner MR, Steitz JA.** Antibodies to small nuclear RNAs complexed with proteins are produced by patients with systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; **76**: 5495-5499.
9. **Maddison PJ, Provost TT, Reichlin M.** Serological findings in patients with "ANA negative" systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1981; **60**: 87-94.
10. **Tan EM, Chan EKL, Sullivan KF, Rubin RL.** Antinuclear antibodies (ANAs): Diagnostically specific immune markers and clues toward the understanding of systemic autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; **47**: 121-141.
11. **McCarthy GA.** Autoantibodies and their relations to rheumatic diseases. *Med Clin North Am* 1986; **70**: 237-261.
12. **Sontheimer RD, Deng JS, Gilliam JN.** Antinuclear and anticytoplasmic antibodies. *J Am Acad Dermatol* 1983; **9**: 335-343.
13. **Molina J.** Inmunopatogénesis del lupus eritematoso sistémico. *Acta Med Colomb* 1988; **13**: 265-268.
14. **Emlen W, Pisetsky DS, Taylor RP.** Antibodies to DNA. A perspective. *Arthritis Rheum* 1986; **29**: 1417-1434.
15. **Pelachyk JM, Heinzerling R, Burnham TK.** Serologic profiles as immunologic markers for different clinical presentations of lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1983; **12**: 382-389.
16. **Williamson GG, Pennebaker J, Byle JA.** Clinical characteristics of patients with rheumatic disorders who possess antibodies against ribonucleoprotein particles. *Arthritis Rheum* 1983; **26**: 509-515.
17. **Nunves EF, Schur PH.** Antibodies to Sm and RNP. Prognosticators of disease involvement. *Arthritis Rheum* 1983; **26**: 848-853.
18. **Tan EM, Cohen AS, Fries J, et al.** The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; **25**: 1271-1277.
19. **Weinstein A.** Drug - induced lupus erythematosus. *Prog Clin Immunol* 1980; **4**: 1-21.
20. **Aitchison CT, Peebles C, Joslin F, Tan EM.** Characteristics of antinuclear antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; **23**: 528-538.
21. **Molina J, Dubois EL, Bilitch M, Bland SL, Friou GF.** Procainamide - induced serologic changes in asymptomatic patients. *Arthritis Rheum* 1969; **12**: 608-614.
22. **Rubin RL, McNally EM, Nusinow SR, Robinson CA, Tan EM.** IgG antibodies to the histone complex H2A - H2B characterize procainamide-induced lupus. *Clin Immunol Immunopathol* 1985; **36**: 49-59.
23. **Woosley RL, Drayer DE, Reidenberg MM, et al.** Effect of acetylator phenotype on the rate at which procainamide induces antinuclear antibodies and the lupus syndrome. *N Engl J Med* 1987; **298**: 1157-1159.
24. **Totoristis MC, Tan EM, McNally EM, Rubin RL.** Association of antibody to histone complex H2A - H2B which symptomatic procainamide - induced lupus. *N Engl J Med* 1988; **318**: 1431-1436.
25. **Weisbart RH, Yee WS, Colburn KK, et al.** Antiguanosine antibodies: a new marker for procainamide - induced systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1986; **104**: 310-313.
26. **Stollar BD.** anti-DNA antibodies. *Clin Immunol Allergy* 1981; **1**: 243-260.
27. **Deng JS, Rubin RL, Lipscomb MF, et al.** Reappraisal of the specificity of the Crithidia luciliae assay for nDNA antibodies: Evidence for histone antibody kinetoplast binding. *Am J Clin Pathol* 1984; **82**: 448-452.
28. **Tan EM, Kunkel H.** Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1966; **96**: 464-471.
29. **McCarthy GA, Rice JR, Bembe ML, Pisetsky DS.** Independent expression of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1982; **9**: 691-695.
30. **Gadreau A, Amor B, Kahn MF, et al.** Clinical significance of antibodies to soluble extractable nuclear antigens (anti-ENA). *Ann Rheum Dis* 1978; **37**: 321-327.
31. **Tan EM.** Special antibodies for the study of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; **25**: 753-756.
32. **Homma M, Mimori T, Tareda Y, et al.** Autoantibodies to the Sm antigen: Immunologic approach to clinical aspects of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987; **14**: 188-193.
33. **Otero W, Salcedo N, Orozco O, Toro P de, Chalem F.** Lupus eritematoso sistémico. Un subgrupo clínico con anticuerpos anti-Sm. *Acta Med Colomb* 1989; **14**: 65-70.
34. **Molina JF, Molina J.** Anticuerpos anti-Sm en pacientes con lupus eritematoso sistémico (resumen). *Acta Med Colomb* 1988; **13** (Supl): 384.
35. **Winn DM, Wolfe JF, Lindberg FA.** Identification of a clinical subset of

- SLE by antibodies to Sm antigen. *Arthritis Rheum* 1979; **22**: 1334-1337.
36. **Beaufils M, Konkif, Mignon F, et al.** Clinical significance of anti-Sm antibodies in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1983; **74**: 201-205.
 37. **Barada FA Jr, Andrews BS, Davis JS IV, Taylor RP.** Antibodies to Sm in patients with systemic lupus erythematosus: correlation of Sm antibody titer with disease activity and other laboratory parameters. *Arthritis Rheum* 1981; **24**: 1236-1244.
 38. **Ter Borg EJ, Horst G, Hummel E, et al.** Sequential development of antibodies to specific Sm polypeptides in a patient with systemic lupus erythematosus: evidence for independent regulation of anti-double-stranded DNA and anti-Sm antibody production. *Arthritis Rheum* 1988; **31**: 1563-1567.
 39. **Piseksky DS, McCarthy GA, Peters DV.** Mechanisms of autoantibody production in autoimmune MRL mice. *J Exp Med* 1980; **152**: 1302-1310.
 40. **Harley JB, Gaither KK.** Autoantibodies. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; **14**: 43-56.
 41. **Hamilton RG, Harley JB, Bias WB, et al.** Two Ro (SSA) autoantibody responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988; **31**: 496-505.
 42. **Wasicek CA, Reichlin M.** Clinical and serological differences between systemic lupus erythematosus patients with antibodies to Ro versus patients with antibodies to Ro and La. *J Clin Invest* 1982; **69**: 835-843.
 43. **Winn D, Wolfe JF, Hermon T, et al.** Characterization of a distinct nuclear and protein antigen (MA) and clinical findings in SLE with MA antibodies. *J Clin Invest* 1979; **64**: 820-823.
 44. **Tojo T, Kaburaki J, Hayawaka M, et al.** Precipitating to a soluble nuclear antigen Ki with specificity for systemic lupus erythematosus. *Ryumache* 1981; **21**: 129.
 45. **Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman, et al.** Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med* 1987; **317**: 265-271.
 46. **Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, et al.** Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1980; **23**: 617-625.
 47. **Fritzler M J, Kinsella TD.** The CREST syndrome: a distinct serologic entity with anti-centromere antibodies. *Am J Med* 1980; **69**: 520-525.
 48. **Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr.** Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988; **31**: 196-203.
 49. **Masi AT.** Classification of systemic sclerosis (scleroderma): Relationship of cutaneous subgroups in early diseases to outcome and serologic reactivity. *J Rheumatol* 1988; **15**: 894-898.
 50. **Molina J, González H, Gonzalez L, Uribe O.** Anticentromere antibodies: Clinical significance (Abstract). *Acta Med Colomb* 1986; **11 (Supl)**: 169.
 51. **Weiner ES, Earnshaw WC, Senecal JL, et al.** Clinical association of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase I. *Arthritis Rheum* 1988; **31**: 378-385.
 52. **Molin a J, González L.** Vasculitis digital asociada con anticuerpo anticentromero (resumen). *Acta Med Colomb* 1988; **13 (Supl)**: 382.
 53. **Addis CV, Eisenbeis CH, Reidbord HE, et al.** Vasculitis in systemic sclerosis: association with Sjörgen's syndrome and the CREST syndrome variant. *J Rheumatol* 1987; **14**: 942-948.
 54. **Ruffatti A, Calligaro A, Bombardieri S, Gambari PF, Todescos.** Association of anti-centromere and anti-Scl 70 antibodies in scleroderma: report of two cases. *J Clin Lab Immunol* 1985; **16**: 227-229.
 55. **Owens GR, Fino G V, Herbert DL, et al.** Pulmonary function in progressive systemic sclerosis: Comparison of the CREST syndrome variant with diffuse scleroderma. *Chest* 1983; **82**: 546-550.
 56. **Ariza A, Egea E, Loeza F, et al.** El pleomorfismo clínico de la esclerodermia lineal. Evidencias para la descripción de dos fenotipos clínicos. *Acta Med Colomb* 1989; **14**: 71-81.
 57. **Takehara K, Moroiy, Nakabayashiy, et al.** Antinuclear antibodies in localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1983; **26**: 612-616.