

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

**VALORACION ACTUAL DE LA INMUNOFLUORESCENCIA
DIRECTA EN SU APORTACION AL ESTUDIO DEL LUPUS
ERITEMATOSO.**

TESIS DOCTORAL

**Esteban Daudén Tello
Madrid, 1993.**



ADMISION A TRAMITE TESIS DOCTORAL

CURSO ACADEMICO 92 / 93

DATOS DEL CENTRO

Facultad

MEDICINA

Código (1)

Departamento

DERMATOLOGIA

Director del Departamento

DR. ROBLEDO AGUILAR

Título del Programa de Doctorado cursado

VALORACION ACTUAL DE LA IFD EN SU APORTACION AL ESTUDIO DEL LUPUS ERITEMATOSO

Director de la Tesis Doctoral

DR. L. IGLESIAS DIEZ

Código

Departamento del Director de la Tesis

DERMATOLOGIA

Facultad y Universidad

MEDICINA: U. COMPLUTENSE MADRID

Tutor (2)

N.º Tesis Doctoral

DATOS DEL DOCTORANDO

Apellidos

DAUDEN TELLO

Nombre

ESTEBAN

Dirección (calle o plaza)

ALCALA, 117

C. P. y Localidad

28009 MADRID

Teléfono

4357330

N.I.F.

5.236.327 D

DATOS DE LA TESIS / DOCTORADO

Título "VALORACION ACTUAL DE LA INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA EN SU APORTACION AL ESTUDIO DEL LUPUS ERITEMATOSO"

Area de Conocimiento

Código Unesco

N.º créditos (3)

Inicio cursos doctorado

Fecha Inscripción Tesis Doctoral

Fecha Reconoc. Suf. Investigadora

1984/1985

14-ENERO-1985

Fecha Autorización Prórroga (4)

Plazo Prórroga (5)

REGISTRO SALIDA SECRETARIA

REGISTRO ENTRADA COMISION DOCTORADO

6-NOV.-1992

30-SEPT.-1994

V.º B.º
JEFE DE SECRETARIA

SALIDA
NOMBRAMIENTOS

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

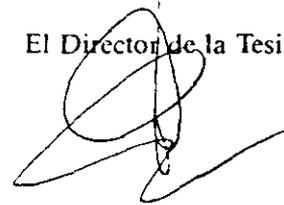
D. LUIS IGLESIAS DIEZ, DOCTOR EN MEDICINA Y CATEDRATICO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID Y JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA DEL HOSPITAL "12 DE OCTUBRE" DE MADRID,

CERTIFICA:

QUE EL TRABAJO EFECTUADO POR EL LICENCIADO ESTEBAN DAUDEN TELLO, PRESENTADO PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR BAJO EL TITULO "VALORACION ACTUAL DE LA INMUNOFLOURESCENCIA DIRECTA EN SU APORTACION AL ESTUDIO DEL LUPUS ERITEMATOSO" HA SIDO REALIZADO BAJO MI DIRECCION Y ES APTO PARA SER DEFENDIDO ANTE EL TRIBUNAL CORRESPONDIENTE.

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis



Fdo.: _____
(fecha y firma)

Fdo.: LUIS IGLESIAS DIEZ
(fecha y firma)

D.N.I.:

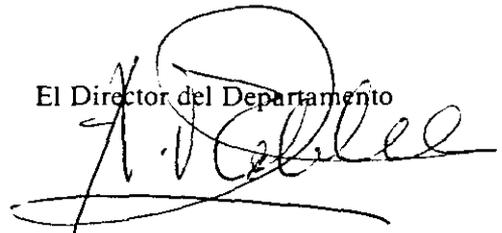
D.N.I.: 9563276 11 Febrero 1993

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

Reunido el Consejo del Departamento en el dia de la fecha, y visto el informe del Director de la Tesis Doctoral, presentada por D. Esteban Dauden Tello. Este Departamento considera que es apta para optar al grado de Doctor.

Fecha reunión
Consejo Departamento
26 Febrero 1993

El Director del Departamento



Fdo.: _____
(fecha y firma)

1 de Marzo de 1993

SUGERENCIA DEL TRIBUNAL (7)

(6) Nombre Dr. Alfredo Robledo Aguilar D.N.I. 15. 529.522
 Departamento Dermatología (H.Clinico) Facultad Medicina
 Universidad Complutense. Madrid CategoriaCatedrático

Nombre Dr. Amaro García Diez D.N.I. 9632763
 Departamento Dermatología (H. Princesa) Facultad Medicina
 Universidad Autónoma. Madrid CategoriaProf.Titular

Nombre Dra. Aurora Guerra Tapia D.N.I. 131058
 Departamento Dermatología (H. 12 Octubre) Facultad Medicina
 Universidad Complutense. Madrid CategoriaProf.Asociada

Nombre Dr. Antonio Castro Torres D.N.I. 1201663
 Departamento Dermatología (F.Jiménez Díaz) Facultad Medicina
 Universidad Autónoma. Madrid CategoriaProf.Titular

Nombre Dr. Javier Fraga Fernández D.N.I. 36002029
 Departamento Anatomía Patológica (H.Princesa) Facultad Medicina
 Universidad Autónoma. Madrid CategoriaProf.Asociado

Nombre Dr. Jesús Fernández Herrera D.N.I. 2075114
 Departamento Dermatología (H. Princesa) Facultad Medicina
 Universidad Autónoma. Madrid CategoriaProf.Asociado

Nombre Dr. Francisco Sánchez de Paz D.N.I. 50004872
 Departamento Dermatología (H. Clínico) Facultad Medicina
 Universidad Complutense. Madrid CategoriaProf.Titular

EL DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO

EL DIRECTOR DE LA TESIS



Fdo.: PROF. ROBLEDO AGUILAR

Fdo.: DR. LUIS IGLESIAS DIEZ

V.º B.º
 COMISION DOCTORADO

Fdo.: _____
 (Fecha y firma Ponente)

ILMO. SR. PRESIDENTE DE LA COMISION DE DOCTORADO

A María Jesus y María

A mis padres.

AGRADECIMIENTOS.

Al Dr. Iglesias Díez con el que siempre estaré en deuda, por haberme enseñado los misterios de la piel y en particular los secretos de la inmunofluorescencia.

A los componentes del Servicio de Dermatología del Hospital "12 de Octubre", a los que agradezco la colaboración estrecha que hemos mantenido y a los que me une una sincera amistad.

A los Servicios de Reumatología, Nefrología e Inmunología del Hospital "12 de Octubre" por su desinteresada ayuda.

A la Sección de Dermatología del Hospital de la Princesa en la que he sido cariñosamente acogido, agradeciendo su apoyo y ánimo en todo momento.

A Pablo Fernández Peñas por ayudarme a desentrañar lo intrincado de la informática.

A Francisco J. Rodríguez Salvanés (Unidad de Metodología para la Investigación Clínica del Hospital de la Princesa) por su amable contribución en el complejo mundo de la estadística.

A María Jesus con sus constantes ánimos y a la pequeña María por su excelente comportamiento, que han contribuido decisivamente a la finalización de este trabajo.

A mis padres que siempre me han sabido inculcar los valores humanos y el servicio a los demás a través de la medicina. En particular a mi padre por ser mi primer maestro en el descubrimiento de la Dermatología.

Quisiera recordar a mis abuelos, Francisco y Esteban, médicos, que contribuyeron a dar el primer paso en lo que llegaría a ser mi vocación.

A los pacientes, objeto y objetivo del estudio, y al criotomo Lipshaw con el que he compartido un buen número de horas y al que me une un marcado afecto.

A los que con frecuencia olvidamos y cumplen callada ayuda

A todos, muchas gracias.

INDICE.

	Pag.
1. INTRODUCCION.	1
a) Nacimiento de la Inmunofluorescencia.	2
b) Inmunofluorescencia Directa en el Lupus Eritematoso.	3
b.1.- UNION DERMO-EPIDERMICA	3
b.1.1.- Historia. Controversia sobre el término "test de la banda lúpica.	3
b.1.2.- Controversia sobre las frecuencias de depósito.	6
b.1.3.- Controversia sobre las variables que definen la banda lúpica.	11
b.1.3.1.- Morfología.	11
b.1.3.2.- Composición.	14
b.1.3.3.- Intensidad y Grosor.	20
b.1.4.- Controversia sobre el mecanismo y significado del depósito de inmunorreagentes en la Unión Dermo-Epidérmica.	21
b.1.4.1.- Mecanismos de depósito. Hipótesis.	21
b.1.4.2.- Significado del depósito.	24
b.1.4.3.- Inmunomicroscopía electrónica.	27
b.1.5.- Indicaciones de la Inmunofluorescencia Directa en el Lupus Eritematoso.	28
b.1.5.1.- Controversia sobre su valoración diagnóstica.	28
b.1.5.2.- Controversia sobre su valoración de actividad y pronóstico.	35
b.2.- VASOS DERMICOS.	38

	Pag
2.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO.	40
3.- MATERIAL Y METODO.	42
4.- RESULTADOS.	56
4.1.- Lupus Eritematoso Exclusivamente Cutáneo.	57
4.2.- Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo.	80
4.3.- Lupus Eritematoso Sistémico.	102
4.4.- Estudio comparativo entre las diferentes formas clínicas.	135
5.- ICONOGRAFIA.	142
6.- GRAFICOS.	153
7.- DISCUSION.	187
7.1.- Lupus Eritematoso Exclusivamente Cutáneo.	188
7.2.- Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo.	204
7.3.- Lupus Eritematoso Sistémico.	213
7.4.- Estudio comparativo entre las diferentes formas clínicas.	227
8.- CONCLUSIONES.	230
9.- BIBLIOGRAFIA.	237

INTRODUCCION.

A) NACIMIENTO DE LA INMUNOFLUORESCENCIA.

La Inmunofluorescencia (IF) es una técnica de laboratorio que permite demostrar la presencia de anticuerpos y complemento en los tejidos o líquidos del organismo. Se han distinguido especialmente tres tipos básicos de IF:

- . Inmunofluorescencia Directa (IFD)
- . Inmunofluorescencia Indirecta (IFI)
- . IFI-Complemento.

El método de IFD se inició a mediados del siglo XX siendo A.H. Coons y sus colaboradores ^{1,2} los principales promotores. Para ello se inmunizaba un animal, generalmente la cabra, con un componente humano muy purificado, con lo cual aquel desarrollaba anticuerpos específicos anti ese componente. Este anticuerpo posteriormente se conjugaba con diferentes fluorocromos que tenían la propiedad de fluorecer al ser excitados por una longitud de onda apropiada. Por medio de un microscopio particular se podían detectar los complejos antígeno-anticuerpo-fluorocromo in vivo al observar la fluorescencia emitida por ellos en los tejidos.

La aparición de esta técnica inmunológica fue acogida con un enorme interés por cuanto desde un principio se adivinaba el gran valor que podía aportar tanto en aspectos diagnósticos como patogénicos. Y la Dermatología no podía quedar al margen, beneficiándose de una manera especial con este descubrimiento, encontrando esta técnica una utilidad clínica muy amplia. Parece ser que fue J.Raskin en 1961 ³ el primero en aplicar la IFD en el campo de las enfermedades cutáneas al demostrar depósitos de fluorescencia en la dermis papilar de enfermos con dermatitis de contacto por Prímula Obcónica. Pero indudablemente, el hallazgo que permitió a la IFD asentarse sólidamente como método diagnóstico fue su aplicación en las enfermedades ampollosas y en el Lupus Eritematoso (LE).

B) INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA EN EL LUPUS ERITEMATOSO.

El Lupus Eritematoso (LE) es un síndrome con un amplio espectro de formas clínicas que se cree es de causa autoinmune dada la evidencia de producción de autoanticuerpos. Pues bien, por medio de la técnica de IFD podemos poner de manifiesto el depósito "in vivo" de inmunorreactantes a nivel cutáneo en:

- . la UNION DERMO-EPIDERMICA
- . los VASOS DERMICOS

que pasaremos a detallar seguidamente.

B.1.- UNION DERMO-EPIDERMICA.

B.1.1.- HISTORIA. CONTROVERSIAS SOBRE EL TERMINO "TEST DE LA BANDA LUPICA".

Previamente al desarrollo de la técnica de Inmunofluorescencia, la histopatología constituía el método más importante para el diagnóstico de las lesiones cutáneas de LE. La aparición de la IF representó un enorme avance en este sentido.

Burnham, Neblett y Fine, en 1963 ⁴, fueron los primeros en aplicar la IFD sobre piel lesional de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Lupus Eritematoso Discoide (LED). Para ello utilizaron antigammaglobulina humana marcada con fluoresceína observando una banda fluorescente a nivel de la Unión Dermo-epidérmica (UDE) lo cual traducía el depósito "in vivo" de gammaglobulinas en la piel de esos enfermos.

Muy poco tiempo después, R.H.Cormane, en 1964 ⁵, completó el estudio previo al demostrar que algunos enfermos con LES tenían además una banda de inmunoglobulinas (Igs) en la UDE de piel aparentemente sana. En ese mismo año, Kalsbeek y el mismo Cormane ⁶ observan también que proteínas del complemento (globulinas beta1c y beta1e) se unían junto a las Igs en la UDE sugiriendo por tanto que los depósitos estaban constituidos por complejos inmunes antígeno-anticuerpo.

Burnham y su equipo ^{4,7-11} al observar que esta banda fluorescente aparecía en la UDE de piel de enfermos con LE y no en otras enfermedades, algunas de las cuales planteaban diagnóstico diferencial con el LE, la consideró un marcador altamente específico y diagnóstico de LE, viniéndola a denominar "test de la banda lúpica" ("Lupus band test"), aceptando que pudiera aplicarse tanto a piel lesional como no lesional. Como tal test, indicaba la presencia o no de Igs en la UDE de enfermos con LE sospechoso; el observador solo tenía que decir "sí" o "no" valorando exclusivamente si la piel era lesional o no.

Todos estos hallazgos fueron muy pronto confirmados por otros autores, destacando los trabajos de Tan y Kunkel en 1964 ¹² y 1966 ¹³, Ten Have-Opbroek en 1966 ¹⁴ y Pohle y Tuffanelli en 1968 ¹⁵. Desde entonces estas observaciones han acaparado la atención de numerosos estudios dirigidos a ampliar su contenido.

Pero con la proliferación de publicaciones se multiplicó también su complejidad y surgieron las primeras controversias que afectaban incluso al propio concepto. De esta manera, el criterio de positividad o no, desgraciadamente simplificado en forma de test de banda lúpica (TBL) positivo o negativo, ha llegado a convertirse en una cuestión relativamente subjetiva.

Mientras algunos autores se esmeran en definir lo que para ellos es un TBL, otros muchos prescinden de tal aclaración. Dentro de los primeros, Davis y Gilliam ¹⁶ describen como TBL a depósitos inmunes subepidérmicos detectados por IFD en piel clínicamente normal de enfermos con LES cuya presencia supone un TBL positivo y su ausencia un TBL negativo, considerando los depósitos inmunes subepidérmicos como la presencia de una o más clases de Igs a lo largo de la UDE. Harrist y Mihm ¹⁷ exigen para considerar un TBL como positivo, el cumplimiento de "todos" los criterios siguientes: 1º: depósito de IgM o IgG individualmente o en combinación con otras Igs en el área de la membrana basal de la epidermis o de los anejos; los factores del complemento pueden estar o no presentes; 2º: el patrón debe corresponder a una banda homogénea o granular o bien una banda constituida por fibrillas, hebras (threads) o granulado (stipples); 3º: la fluorescencia debe de ser brillante e intensa. Como podemos observar, añaden criterios nuevos a los empleados por Davis y Gilliam

(composición, morfología e intensidad de la banda) y se obvian otros (localización de la biopsia, tipo de LE).

Lo cierto es que las discrepancias alcanzan a un buen número de parámetros que debieran definir un TBL. Empezando por la composición del depósito, unos exigen la presencia de Igs ^{8-10,16-23}, mientras que para otros es válida la exclusiva constancia de factores del complemento ²⁴⁻²⁶. Sí parece existir unanimidad al considerar no válido el depósito exclusivo de fibrina o fibrinógeno a la hora de etiquetar un TBL como (+) o (-).

Para unos el término TBL debe aplicarse solo para enfermos con LES ^{16,24}, mientras que otros abogan por cualquiera de las formas de LE ^{17,20,21,23,27}.

Unos lo limitan a piel no lesional ^{16,18-21,24}, otros a piel lesional y una tercera tendencia que no discrimina entre ambas posibilidades de localización ^{17,23,27,28}.

La mayoría exigen que el depósito se localice en la UDE ^{25,26,29,30}, mientras que otros admiten como TBL (+) su sola presencia en el límite epitelial-dérmico de los anejos ¹⁷.

Unos condicionan la positividad a un patrón o patrones morfológicos determinados ^{17,22,25,27}, otros no ponen limitaciones en este sentido ^{19,20,28}.

Incluso autores como Nieboer en 1987 ³¹, olvidándose de "test de banda lúpica" y refiriéndose al LED, da los criterios de: diagnóstico positivo, diagnóstico posible y diagnóstico no específico, dependiendo de la composición, patrón e intensidad de los depósitos por medio de la IFD, creando probablemente mas confusión a la situación que la ya preexistente.

De todo esto, agravado por el hecho de que son numerosos los autores que definen de una manera imprecisa o ni siquiera mencionan lo que entienden por TBL, se infiere la falta de uniformidad de criterios lo cual hace realmente difícil la evaluación conjunta de los datos de la literatura y la obtención de conclusiones. Y así, una tendencia emergente aboga por el abandono de un término tan impreciso como "test de la banda lúpica".

B.1.2.- CONTROVERSIA SOBRE LAS FRECUENCIAS DE DEPOSITO.

La controversia que ha quedado patente en el apartado anterior se refleja inevitablemente también en los datos de prevalencia.

Desde los tiempos iniciales en que tan solo era preciso informar si había o no depósito de fluorescencia hasta la actualidad, la situación ha cambiado en gran medida. La mejora en la obtención de los antisueros, el disponer de tipos y subtipos o fracciones de Igs y factores del complemento, la mayor pureza en la especificidad de estos inmunorreagentes, la sensibilidad de los microscopios,... ha dado un giro totalmente nuevo en la valoración de los depósitos, en su sensibilidad que ha ido "in crescendo" y en su especificidad que ha ido decreciendo. Todo ello repercute enormemente en la prevalencia de los resultados.

Por otra parte, hoy en día se ha hecho evidente el amplio número de factores que pueden influir en la positividad o no del resultado. El propio concepto de TBL, los criterios de selección de enfermos con diagnóstico de LE, la localización de la biopsia en piel lesional o no lesional y a su vez en piel expuesta y no expuesta, los tratamientos sistémicos y tópicos, la actividad del LE, el tiempo de evolución de las lesiones, su morfología,... pueden influir en el resultado y explicarían las discrepancias en la literatura. Un ejemplo que ilustra lo citado fue llevado a cabo por Callerame y Condemi en 1976 ³² quienes realizaron una biopsia amplia a un paciente fallecido con LES activo y tras seriarla totalmente fueron encontrando, según los cortes, depósito o no de Igs en la UDE. Por ello, a veces se hace difícil comparar unos datos de prevalencia con otros, sobre todo aquellos en los que estas y otras variables no han sido precisadas. De ahí el error de citar simplemente porcentajes de positividad que lo único que reflejan es la disparidad de circunstancias que han rodeado a cada estudio.

Pasamos a analizar cada una de las formas clínicas de LE:

1.- LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES).

Uno de los factores que mas decididamente intervienen en la frecuencia de positividad es la localización de la biopsia,

encontrando una gran variabilidad entre piel lesional (L) y no lesional (NL) y dentro de esta última en áreas expuestas y no expuestas.

Se ha venido diciendo que la prevalencia de LES en PIEL LESIONAL es del 90% o mayor. Weigand ²⁷ con un cuidadoso criterio en la selección de sus enfermos y en las lesiones (exige microscopía convencional que confirme las lesiones de LE) observa un 73% de positividad sobre 15 biopsias, llamando la atención de que la IFD no es el test tan sensible que se creía. Otros autores como Provost ³³ y Burnham y cols. ⁹ dan resultados del 50% y 72% (sobre 32 pacientes) respectivamente. Por el contrario, Tuffanelli ³⁴ con una amplia serie de 189 biopsias da un 93% de positividad. Nieboer y cols. ³⁵, Kay y cols. ³⁶, Tuffanelli y cols. en otra serie ³⁷ y O'Loughlin y cols. ³⁸ dan positivities del 85% (6/7 biopsias), 92% (33/36), 92% (34/37) y 97% (29/30 pacientes) respectivamente. Schrager y cols. ³⁹ sobre 20 enfermos observa depósito en 19 (95%) pero considera positivo tanto si los inmunorreactantes son Igs o factores del complemento.

Gilliam ⁴⁰ llega a relacionar el tipo de lesión con la positividad de la banda, afirmando que las lesiones de LE cutáneo agudo en enfermos con LES tienen invariablemente depósito de inmunorreactantes en la UDE. Los casos negativos corresponderían a lesiones de otro tipo.

Si ya con piel lesional el baile de cifras es importante, en PIEL NO LESIONAL las diferencias se agigantan más. Son numerosos los autores que han demostrado la influencia de la localización anatómica ^{17,23,25,26,33,41,42}. Parece ser que Callera y Condemi en 1976 ³² fueron los primeros en sugerir que la distribución del TBL según las áreas de la superficie corporal no eran homogéneas, observando asimetría en sus resultados sobre piel no lesional, indicando que era preciso la práctica de múltiples biopsias para evaluar correctamente algunos casos. Los trabajos de Jacobs y cols. ²⁶ apoyan aquella observación al demostrar una amplia variabilidad en los resultados no solo entre piel NL expuesta y no expuesta de enfermos con LES, sino incluso entre biopsias adyacentes de piel NL expuesta y entre biopsias adyacentes de piel NL no expuesta, destacando que el porcentaje de positividad va paralelo al número de biopsias realizadas. Sontheimer y Gilliam en 1979 ⁴² demuestran la variación regional en el depósito de Igs en la UDE sobre un modelo animal, el ratón NZB/W F1. Estas diferencias regionales se

achacan fundamentalmente al grado de exposición solar, siendo numerosos los autores que han observado una mayor incidencia de depósitos en piel NL expuesta que en no expuesta ^{17,23,26,41,43}. Ahmed y Provost ⁴¹, sobre 19 pacientes con LES no tratado, observan positivities del 77% y 37% sobre piel NL expuesta y no expuesta. Jabonska y cols. ⁴³, sobre una amplia serie de 187 casos, observan diferencias del 82% al 40%. No obstante y como viene siendo habitual en tan controvertido tema, hay quien demuestra lo contrario y así Brown y Yount ⁴⁴, realizando 4 biopsias de piel NL en cada paciente, observan una perfecta simetría en sus resultados abogando por la realización de una sola biopsia.

Pese a lo citado, la mayor parte de los estudios no son comparativos entre piel NL expuesta (NL_e) y NL no expuesta (NL_{ne}), sino que se limitan a una de ellas. A nivel de piel NL expuesta, los porcentajes de positividad oscilan en la literatura generalmente entre un 67% y un 90% ^{19,29,45-48}. Sobre piel NL no expuesta las variaciones son mayores, oscilando entre un 32% (6/19 biopsias) ²⁸ y un 98% (44/45 casos) ³⁸, encontrándose la mayoría entre el 45% y 72% ^{16,22,25,30,34,49,50-55}. Existe cierta unanimidad al considerar que con piel NL expuesta se obtiene mayor sensibilidad, en tanto con piel NL no expuesta se pierde sensibilidad y se gana especificidad.

Estas diferencias pudieran explicarse en parte por la localización, pero también hay otros muchos factores que pudieran condicionar los resultados: tratamientos previos, consideración de depósitos de Igs y/o complemento,... Weigand ²⁷ dentro de piel NL expuesta aprecia diferencias entre el 82% y el 16% según los pacientes tuvieran los test serológicos positivos o negativos respectivamente, y Halberg y cols. ⁵⁶, sobre 88 pacientes y empleando piel NL no expuesta, da positivities del 91% y 33% según el LES esté activo o inactivo.

Incluso para complicar algo más las cosas, no existe un criterio unánime sobre la zona que se debe biopsiar considerando la piel NL expuesta y no expuesta, y así en la literatura hay referencias a cara volar y extensora de antebrazo, espalda, región deltoidea, dorso de muñeca, nalgas,... Al menos Jordon ¹⁹ sí justifica la selección del área deltoidea al demostrar que tiene una prevalencia más alta de depósito de inmunorreagentes en piel NL.

Otros autores ^{28,57-59} escogen localizaciones mas sorprendentes como las mucosas aparentemente sanas (labial, oral, conjuntival) demostrando allí también fluorescencia positiva.

2.- LUPUS ERITEMATOSO EXCLUSIVAMENTE CUTANEO (LEEC).

En el LEEC también existe una importante variabilidad en cuanto a las condiciones que rodean cada estudio. Comenzando por la nomenclatura, se incluyen: LE Discoide, LE Cutaneo Crónico, LE Crónico tipo fijo,... A nivel de PIEL LESIONAL se han citado porcentajes de positividad que llegan a oscilar desde el 60% ⁹, 66% ⁶⁰ y 67% ²⁷ hasta el 100% (94/94 casos) ⁶¹. No obstante, la mayoría se incluyen entre el 75% y 90% ^{35-37,40,62}. Tuffanelli, ³⁴ con una amplísima serie observa positividad en el 94% de las biopsias (257/274). Pero también aquí habría que añadir matices pues la localización de la lesión biopsiada en zonas expuestas y no expuestas crea diferencias importantes hasta el punto de hacer oscilar las positivities de un 87% en areas expuestas a un 35% en no expuestas ⁴³. Estas diferencias claramente apreciadas por varios autores se hacen incluso también evidentes entre las diferentes localizaciones dentro ya de las areas expuestas y de las no expuestas, siendo generalmente la cara o cuero cabelludo las que presentan porcentajes mayores ^{40,63}. También influye que el LE sea localizado o diseminado ³⁸ e incluso el tipo de lesión biopsiada o sus hallazgos histológicos ^{27,40}. Esta última afirmación ha sido negada por Schragar y Rothfield ³⁹.

En lo que respecta a PIEL NO LESIONAL, prácticamente no existe discrepancia alguna dado que en la mayoría de los estudios son inexistentes los depósitos o se aprecian tan solo en casos muy esporádicos ^{20,22,28,34,36,37,49,61,62,64,65}, a veces vaticinando una progresión hacia LES. O'Loughlin y cols. ³⁸ diferencian entre pacientes con LED localizado y diseminado pues los hallazgos a nivel de piel NL no expuesta varían de 0/20 a 5/29 (17%) enfermos respectivamente.

De interesantes cabe calificar los hallazgos de Burge y cols. ²⁸ al apreciar fluorescencia en la UDE de piel NL no expuesta, mucosa labial no expuesta y mucosa conjuntival en un 3%, 3% "y" 50% respectivamente, preguntándose si serán los factores locales los que

condicionen estas diferencias al igual que sucede en el penfigoide ampolloso y cicatricial ⁶⁶ donde el mayor número de positividad se da también en la conjuntiva.

3.- LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO SUBAGUDO (LECS).

Las series que disponemos de esta forma clínica son generalmente escasas o bien no aportan estudio de IFD. No obstante, parece ser que los datos de prevalencia se sitúan en una posición intermedia a los descritos en el LES y LEEC.

En PIEL LESIONAL, los porcentajes de positividad se encuentran en torno al 60% (9/15 enfermos) ⁶⁷ y al 54% (7/13 enfermos) ⁶⁸, si bien en este último estudio se incluía como positivo el depósito de Igs y/o C3 en la UDE. Algunos autores marcan diferencias según el tipo de lesión clínica; Jordon ¹⁹ afirma que el depósito de Igs es mucho menos frecuente en la variedad anular, y Sontheimer y cols. ⁶⁷ en el primer estudio citado observan que el porcentaje de positividad en el tipo pápulo-escamoso es del 88%, mientras que en la variedad anular-policíclica es un 29%, intentándolo explicar por el escaso tiempo de evolución de los bordes de las lesiones anulares frente a las ya más establecidas en la forma psoriasiforme. Esta observación es rebatida por Nieboer y cols. ³⁵ con porcentajes similares para ambas formas clínicas (36%: 8/22 biopsias en la forma anular y 34%: 10/29 para la forma pápulo-escamosa).

En PIEL NO LESIONAL los depósitos son menos frecuentes. Sontheimer y Gilliam ⁶⁷ aprecian diferencias importantes según la localización de la biopsia (46% de positividad en área deltoidea y 26% en superficie de flexión de antebrazo). En el resto de series los porcentajes oscilan entre el 13% y el 25% ^{19,20,68,69}, relacionándose con frecuencia los casos positivos con manifestaciones sistémicas y 4 o más criterios de la ARA para el LES ⁶⁷.

4.- OTRAS FORMAS CLÍNICAS DE LUPUS ERITEMATOSO.

Se ha descrito el depósito de inmunorreagentes en piel lesional y no lesional de otras formas clínicas de LE, si bien corresponde generalmente a casos esporádicos o series cortas.

Los hallazgos en el LE Paniculitis, LE Neonatal ^{70,71}, LE Vesiculo-ampolloso ⁷²⁻⁷⁷, LE inducido por fármacos ^{30,78,79} y LE asociado a deficiencia de complemento, generalmente se corresponden con los de aquella forma polar con la que se podrían emparentar, añadiendo pequeñas peculiaridades propias.

B.1.3.- CONTROVERSIAS SOBRE LAS VARIABLES QUE DEFINEN LA BANDA LUPICA.

Desde que en un principio el informe dermatológico de IF únicamente debía informar de la presencia o ausencia de una banda fluorescente en la UDE, la abundancia de conocimiento y su profundización hacen que aquello sea inadmisibles hoy en día, pese a que desgraciadamente todavía es frecuente encontrar tan simples descripciones en la literatura. Existen una serie de parámetros que definen esa banda y que pueden aportar tan importante información que se hace imprescindible su descripción para llevar a cabo una correcta interpretación.

B.1.3.1.- MORFOLOGIA.

Existe una evidente discrepancia en lo que respecta a la nomenclatura de los patrones morfológicos que corresponden a la banda de fluorescencia que se localiza en la UDE. Se han utilizado gran variedad de términos: stippled, thready, granular, lineal, homogéneo, fibrilar, particulado, focal, continuo, intermitente, shaggy, nodular, segmentario,... con frecuencia entremezclados y superpuestos. Lo cierto es que el avance en la pureza de los antisueros, en la definición de los microscopios,... ha permitido precisar muchos de estos patrones y así antes lo que parecía homogéneo se hacía muchas veces realmente granular al observarlo con lentes de mayor aumento. No obstante no existe una clara

unanimidad en este aspecto. Habitualmente se ha hecho referencia a los PATRONES CLASICOS que incluían:

- * BANDA HOMOGENEA (bien definida, ancha, gruesa, sólida, continua),
- * BANDA LINEAL (fina, perfectamente delimitada, continua. A veces en el centro aparece un poco mas oscura denominándose banda tubular),
- * BANDA FIBRILAR (continua, delgada o moderadamente gruesa, peor delimitada, como fuera de foco),
- * BANDA GRANULAR (gránulos de diferentes tamaños agrupados),
- * BANDA THREADY (fibras o hebras agrupadas, muy próximas unas a otras, con su eje mayor perpendicular a la UDE),

si bien con frecuencia los patrones son mixtos. Ante este clima de confusión, el GRUPO DE TRABAJO EN INMUNOPATOLOGIA DE LA ACADEMIA AMERICANA DE DERMATOLOGIA, en un intento de unificar criterios, ha sugerido una nueva terminología si bien no ha conseguido implantarse de forma definitiva a nivel universal. Distingue un PATRON CONTINUO (cuando la banda fluorescente se extiende de extremo a extremo de la preparación) y un PATRON INTERMITENTE o SEGMENTARIO (cuando se interrumpe en zonas). A su vez estos pueden adoptar una morfología:

LINEAL	DELGADO MODERADO GRUESO	
GRANULAR	PUNTEADO pequeño (stipples) GRANULOS grandes (granules)	FINO (fine) MODERADO TOSCO (coarse)

AFELPADO o PELUDO (shaggy)

que se imbricarían, sin corresponderse, en los patrones clásicos.

El patrón mas frecuente y característico del LE en todas sus formas clínicas, con gran diferencia y aceptado por todos, es el granular ^{16,19,29,40} tanto en piel L como NL, que en la década de los 70 fue denominado "stippled" ^{10,51,80,81}.

El conocimiento del patrón de IF es muy importante. Por una parte tiene una enorme utilidad diagnóstica ya que el patrón granular

es tan característico que sugiere inmediatamente el diagnóstico de LE. Pero además mantiene ciertas correlaciones con:

*** EL TIEMPO DE EVOLUCION DEL LUPUS ERITEMATOSO.**

Boonpucknavig y cols. ⁸⁰ demuestran estadísticamente la asociación del patrón stippled con LES de menos de un año de evolución, en contraste con el patrón thready que se corresponde con LES de más de un año de evolución. Sommer y cols. ⁸² y Gilliam ⁴⁹ demuestran igualmente este hecho sobre ratones híbridos NZB/W F1 que representan un modelo animal de LES, si bien los primeros achacan estas diferencias más a la severidad creciente de la enfermedad que al tiempo de evolución. Burnham y cols. ⁸, por el contrario, niegan esta correlación.

*** EL TIPO DE LESION Y LA FORMA CLINICA DE LUPUS ERITEMATOSO.**

El patrón homogéneo clásico parece correlacionarse con los hallazgos en piel lesional de LED, donde las lesiones son hiperqueratósicas o bien crónico-atróficas; el patrón fibrilar se observa también en estas últimas lesiones; el patrón granular es el más extendido pudiéndose observar en piel L y NL de todas las formas de LE, y el patrón thready predominantemente en máculas eritematosas, eritema difuso, placas eritemato-edematosas y piel NL de LES. Lo cierto es que el patrón se asocia realmente más al tipo de lesión que a la forma clínica de LE per se.

*** LA COMPOSICION DE LA BANDA.**

La fibrina y el fibrinógeno generalmente dan un patrón homogéneo ⁸³. Por el contrario, el resto de inmunorreagentes suelen adoptar una morfología común en la misma biopsia. Burnham y cols. ⁸, en todo caso, señalan que la variación más frecuente sería la de un patrón thready con IgG y stippled con el resto.

Parece ser que se ha descartado la correlación entre la morfología y el título de anticuerpos antinucleares (ANA), la presencia de anticuerpos anti DNAn, los niveles de C3, la severidad de

afectación renal en el LES ⁸⁰, el tiempo de almacenamiento de la biopsia y nuevos cortes de la pieza ⁸.

El patrón de la banda debe interpretarse como un concepto dinámico dado que puede variar con el tiempo de evolución del LE, de la localización o la actividad. Burnham y cols. ⁸, dada la observación de una banda stippled en piel NL de LES progresando a thready en lesiones relativamente nuevas y a homogéneo en lesiones crónicas evolucionadas, junto a los hallazgos de Koffler y cols. ⁸⁴ sobre riñón de LES donde observan diferentes patrones según la agudeza de las lesiones, sugieren que probablemente las variaciones en los patrones simplemente reflejan el progresivo depósito de Igs en las lesiones a medida que se van haciendo más viejas, reflejando más bien cambios cuantitativos que cualitativos.

Conviene distinguir los patrones a los que nos hemos referido de las llamadas "pseudobandas fibrilares", o falsas bandas, que sobre todo a pequeño aumento y con observadores poco experimentados pueden inducir a error. Se distingue la pseudobanda tipo I, frecuentemente intermitente y poco intensa, que parece ser debida a la compresión del tejido conjuntivo autofluorescente contra la UDE que contrasta con la oscuridad del edema y dilatación de los vasos. Se observa en piel telangiectática, rosacea,... donde se combinan edema superficial y dilatación de los vasos dérmicos. La pseudobanda tipo II aparece en pieles que han sufrido daño actínico y son debidas a la unión inespecífica de Igs a las fibras elásticas de la dermis superior.

B.1.3.2.- COMPOSICION.

También en torno a la composición de los inmunorreagentes que se depositan en la UDE existe cierta divergencia, observándose diferencias a veces muy amplias en sus porcentajes de positividad, probablemente en parte condicionadas por las circunstancias que rodean a cada estudio y sobre todo a la especificidad de los antisueros según las marcas comerciales.

Hasta la actualidad se ha descrito tanto en piel L y NL de LES, como predominantemente en lesional de LEEC, por ser estas las dos formas más estudiadas, el depósito de todas las clases de Igs (IgG, IgM, IgA, IgD, IgE), fibrina, fibrinógeno y una amplia gama de factores del complemento y de sus reguladores (C1q, C3, C4, C5, C8, C9,

complejo de ataque de membrana o C5b-C9, C3 proactivador o factor B, properdina, C3 INA y globulina B1H o factor H), lo cual indica que si bien la vía predominante de activación del complemento es la clásica, también la alternativa juega un papel.

Una profunda revisión de la literatura muestra las enormes diferencias en los hallazgos de los observadores y así encontramos partidarios tanto de la IgG ^{10,27,30,51,64,85} como de la IgM ^{14,26,29,31,33,38,46,48,55,86-88}, defendiendo la posición sobresaliente de "su inmunoglobulina" en los depósitos de la UDE, si bien esta última goza claramente de mayores inclinaciones.

En el LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO la IgG se observa entre un 37% a 90% de los casos en piel lesional ^{38,46,86,87} y entre 21% a 60% en piel no lesional ^{16,25,38,45,46,64,86-88}. La IgM en piel lesional se encuentra entre un 64% a 100% de los depósitos ^{38,46,86,87} y entre el 30% y 100% en piel no lesional ^{25,38,45,46,64,86-88}. La IgA aparece ya en un tercer plano con porcentajes que rondan en su mayoría del 14% al 27% tanto en piel L como NL, ^{25,38,49,64,86,87}, si bien conviene destacar algunos trabajos como el de Dantzig y cols. ⁵⁰ y Schragger y cols. ⁴⁶ donde observan IgA en 0/24 enfermos y 5% respectivamente. La presencia de IgA prácticamente siempre va ineludiblemente unida a la de otras Igs, siendo excepcional que se encuentre exclusivamente IgA en los depósitos. De la IgD e IgE tan solo hay referencia a casos esporádicos de positividad ^{55,88}, aunque en la mayoría de las series no son detectadas ^{29,50}.

Parece claro que la combinación de Igs más frecuente es IgG+IgM ^{16,49,51,54,55} seguida de IgG+IgM+IgA.

Respecto a los factores del complemento, el C3 y C1q son los más frecuentes. No obstante, la variabilidad en los resultados es desconcertante, encontrándose diferencias entre el 35%-72% ^{25,38,45,46,64,86-88} en piel NL y 59%-92% ^{46,38,86,87} en piel L para el C3 y de 23%-80% ^{25,38,86,87,89} en piel NL para C1q. En piel L, este último inmunorreactante suele depositarse en porcentajes próximos al 100% ^{38,86,87}. El C4 se encuentra tanto en piel L como NL en márgenes del 17% al 67% ^{25,38,46,64}. En cuanto a la properdina, las diferencias son marcadas entre piel L y NL, apareciendo en la primera localización entre el 40% y el 64% ^{38,46,86,87} y en la segunda entre un 20% y 50% ^{25,46,64,86,87,90}, generalmente más bien cerca del límite inferior. El C3 proactivador (C3pa) aparece raramente

formando parte de los depósitos aunque algunas series lo han encontrado en porcentajes próximos al 40% ^{86,87}. Provost y Tomasi ⁹⁰ detectan C5 en piel NL de 5 enfermos con LES. Biesecker y cols. ⁹¹ demuestran depósito del "complejo de ataque de membrana" constituido por C5b-C9 en lesiones de LES y LED. Carlo y cols ⁹² observan globulina B1H y C3bINA en piel L y NL de enfermos con LES.

Por último, el fibrinógeno no solo aparece en piel L como sería de suponer (entre 38%-53%) ^{38,86,87,93,94}, sino también en piel NL aun cuando los porcentajes son inferiores (10%-31%) ^{38,86,87,88,93}.

En el LUPUS ERITEMATOSO EXCLUSIVAMENTE CUTANEO, en piel L, se da la misma situación que en el LES donde las Igs más destacadas son la IgG e IgM con positividades para la primera del 72% al 100% ^{27,31} y para la segunda del 78% al 90% ^{31,38}, excepción hecha del trabajo de O'Loughlin y cols. ³⁸ en el que encuentra IgG tan solo en el 15% y 10% de las lesiones dependiendo de que fuera LED diseminado o localizado. En el resto de inmunorreactantes existen también muchas variaciones según las series, con IgA en el 28%-43%, C3 en 57%-92%, C1q en 35%-80%, C4 en 17%-57%, properdina en 40%-71% y C3pa alrededor del 18% ^{31,38,39}. El fibrinógeno alcanza porcentajes muy elevados que rondan el 80% y 90% ^{31,38,83}.

En el LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO SUBAGUDO desgraciadamente las series son muy cortas y es difícil homogeneizar los porcentajes de depósito, pero en general son equivalentes a los del LES. Bennion y cols. ⁹⁵ determinan las subclases de IgG de los Ac anti SS-A/Ro en piel lesional y suero de LECS, observando que la IgG1 era la única subclase detectada en piel y la predominante en suero.

Además de lo reseñado anteriormente, en estudios que han comparado los resultados de la composición según las formas clínicas, O'Loughlin y cols. ³⁸ observan que la IgG y C4 son más frecuentes en LES que en LED, mientras que con la fibrina sucede lo contrario. Schragger y Rothfield ³⁹ aprecian diferencias estadísticamente significativas exclusivamente con C3, siendo éste más frecuente en piel L de LES que de LED. Con el resto de inmunorreactantes también existen diferencias pero no estadísticamente significativas. Weigand ²⁷ apenas detecta desigualdades entre LES y LED.

El conocimiento de la composición de la banda es muy importante por sus implicaciones diagnósticas y sus variadas correlaciones:

a) UTILIDAD DIAGNOSTICA.

Cuanto mayor es el número de Igs y de inmunorreactantes que se depositan en la UDE, más sugestivo se hace el diagnóstico de LE; por tanto el mayor número de inmunorreactantes es un factor de especificidad de LE, hasta tal punto que Smith y cols.²⁵ afirman que el depósito de 4 o más inmunorreactantes tiene lugar exclusivamente en el LE. Por otra parte, la IgM es la inmunoglobulina más inespecífica pues otras enfermedades no LE con UDE (+) presentan generalmente IgM sola, de tal modo que la presencia de una banda constituida únicamente por IgM tiene poco valor diagnóstico. De hecho, Wojnarowska y cols.⁹⁶ estudian 190 enfermos con IgM sola en la UDE y de ellos solo el 55% eran LE (49% LED y 6% LES). Otros inmunorreactantes, sobre todo el C3 y fibrinógeno, también son muy poco específicos. Smith y cols.²⁵ consideran que C4 y properdina son las proteínas que más especificidad aportan al LES pues en piel NL prácticamente solo se encuentran en esta enfermedad. Y Jordon⁹³ admite que la presencia de depósitos intensos de C1q en ausencia total de C3 en piel NL de LES no la ha visto en ninguna otra enfermedad con IFD (+).

b) CORRELACIONES.

Se han determinado correlaciones entre la composición de la banda y:

b.1.- LOCALIZACION DE LA BIOPSIA.

Anteriormente, al dar los márgenes de porcentajes de positividad en las variadas formas clínicas de LE podíamos observar las diferencias existentes a la hora de valorar piel L o NL. En lo tocante a la composición, podemos decir que en general los porcentajes en piel L son mayores para cada inmunorreactante que en NL, con la excepción en ocasiones para la IgM³⁸; pues bien, lo mismo

podemos decir de piel NL expuesta respecto a NL no expuesta ^{26,41}, aun cuando no todos están de acuerdo con esta afirmación ³⁹. E incluso entre biopsias muy próximas dentro de piel NL expuesta y entre piel NL no expuesta se observa variabilidad en la composición. Burge y cols. ²⁸ observan, tanto en el LES como en el LE Cutáneo Crónico, que la IgG es la inmunoglobulina más frecuente, con mucha diferencia, en biopsias de conjuntiva, mientras que en piel NL y mucosa labial de esos mismos enfermos es la IgM la más destacada.

b.2.- EVOLUCION EN EL TIEMPO.

La composición de la banda, al igual que la morfología, debe entenderse en un contexto dinámico. Varios autores han observado que una vez ha disminuido la actividad del LES, la IgM suele persistir en la UDE más tiempo que otros inmunorreactantes. Por el contrario, Burge y cols. ²⁸ demuestran que en la conjuntiva la IgG se aclara más lentamente que el resto. Y Cunningham y cols. (24) relatan los cambios en la composición de la banda a lo largo de unos meses en un paciente con LES al variar la actividad de su enfermedad.

b.3.- COMPOSICION DE LOS DEPOSITOS EN OTROS ORGANOS.

Existen datos discordantes y mientras que algunos autores ^{51,52} no encuentran relación entre las Igs depositadas en la UDE de la piel de enfermos con LES y las depositadas en los glomérulos renales, Gilliam y cols. ⁵⁵ aprecian una clara equivalencia tras realizar biopsias renales a sus pacientes.

b.4.- COMPOSICION DE LOS ANA Y DE LOS Ac ANTI DNAn.

Se suele decir que las Igs en la UDE se correlacionan con las de los ANA y especialmente con las de los Ac anti DNAn, pero al igual que en el apartado anterior, existe controversia al respecto. Pennebaker y cols. ⁸⁵ observan que cuando el Ac anti DNAn es predominantemente IgM, se suele encontrar IgM exclusivamente en la UDE y lo mismo pasaría con la IgG. Por el contrario, Bresnihan y cols. ⁵³ niegan tal asociación.

b.5.- PARAMETROS CLINICOS Y SEROLOGICOS DE LUPUS ERITEMATOSO.

Sontheimer y Gilliam ⁵⁴ y Pennebaker y cols. ⁸⁵ observan una mayor actividad y elevados títulos de Ac anti DNAn en aquellos casos con mayor número de Igs depositadas en la UDE de LES.

Particularmente en LES y sobre todo en piel NL, la presencia de IgG con/sin otras Igs además de ser marcador bastante específico de LE, se correlaciona con una mayor actividad global del LES ^{53,56,97} y de manera especial con una mayor frecuencia y severidad de afectación renal ^{41,48,53,85}, mayor título de Ac anti DNAn ^{41,54}, hipocomplementemia y Ac anti Sm ⁴¹, lo cual indicaría un peor pronóstico ¹⁹. La combinación IgG+C1q se considera indicador de evolución maligna.

Por el contrario, la presencia de una IgM sola, además de ser poco específica como ya ha sido reseñado, indica en los enfermos con LE una menor severidad, menor actividad clínica ³³, menor incidencia de afectación renal ⁴⁸ y mayor supervivencia ⁸⁵, así como asociación frecuente a la presencia de Ac anti RNP, SS-A/Ro y SS-B/La ³³, reflejo, por tanto, de una evolución más benigna de la enfermedad. Gilliam ⁹⁸ confirma estos hallazgos sobre ratones NZB/W.

Schrager y Rothfield ⁴⁶ correlacionan la presencia de IgA en piel NL de LES con actividad de la enfermedad.

El factor del complemento (C) C1q es, junto a la IgG, el principal marcador de severidad de LES, correlacionándose igualmente con una mayor actividad de la enfermedad, niveles elevados de Ac anti DNAn, hipocomplementemia y afectación renal ⁹⁹.

La presencia de properdina en piel lesional de LES se ha relacionado de forma estadísticamente significativa con actividad cutánea de LES ⁴⁶.

Hay que decir también que estas afirmaciones han sido contestadas por otros autores, si bien en franca minoría, que niegan correlación alguna entre la composición de la banda y los parámetros citados de actividad de la enfermedad ^{22,26}. O'Loughlin y cols. ³⁸ no encuentran diferencias estadísticamente significativas en la composición de Igs y C. entre los pacientes con LES no tratados y tratados con prednisona y/o inmunosupresores.

Como podemos observar, existen enormes discrepancias e incluso contradicciones en la literatura sobre cada una de las áreas en las que se llega a profundizar.

B.1.3.3.- INTENSIDAD Y GROSOR.

La intensidad y el grosor son dos parámetros que con frecuencia van en paralelo, reflejando en cierta medida la cantidad de Igs depositadas en la UDE. Dado que esto es imposible de cuantificar, la intensidad especialmente puede considerarse como la única medida de cuantificación relativa de que disponemos. Hay estudios que reflejan una buena uniformidad en la gradación de la intensidad en los sucesivos cortes y tinción de una misma pieza de biopsia, lo cual indica que probablemente sea menos subjetivo de lo que pueda parecer.

Su observación puede aportar:

a.- UTILIDAD DIAGNOSTICA.

En la medida en que la intensidad sea mayor, hace más probable el diagnóstico de LE. Las otras enfermedades con IFD (+), a excepción de las ampollosas, suelen mostrar intensidad y grosor leves. Dentro del LE, es el LES la forma clínica que suele ofrecer mayores intensidades, generalmente en favor de piel L sobre la NL ³⁹. Por otra parte, el LECS muestra una intensidad y grosor menores que el LED ⁶⁷.

b.- UTILIDAD PRONOSTICA.

Por una parte ya ha sido mencionado que una mayor intensidad sugiere un mayor número de Igs depositadas y por tanto mayor actividad de la enfermedad. La aparición de IgM suele acompañarse casi siempre de una intensidad débil ⁵⁴. Por otra parte, Sontheimer y Gilliam ⁵⁴ también observan en piel NL de LES que una intensidad mayor va paralela a la presencia y títulos elevados de Ac anti DNAn, que a su vez se correlacionarían con una mayor actividad de la enfermedad ^{100,101}. Dado que la acción del tratamiento hace disminuir la intensidad, sería útil como marcador relativo de actividad y severidad del LE.

Brown y Yount ⁴⁴, por el contrario, estudiando piel NL no expuesta de LES afirman que no existe correlación entre la intensidad de la fluorescencia y la actividad clínica de la enfermedad.

B.1.4.- CONTROVERSIAS SOBRE EL MECANISMO Y SIGNIFICADO DEL DEPOSITO DE INMUNORREACTANTES EN LA UNION DERMIO-EPIDERMICA.

El LE se considera una enfermedad autoinmune primaria, si bien la etiología permanece desconocida. Se cree que sobre una predisposición genética actuarían una serie de factores desencadenantes, algunos de los cuales se conocen (exposición solar y otros factores ambientales, fármacos,...) provocando las lesiones. No obstante, no existen criterios uniformes ni definitivos al respecto. El LE debe entenderse como un espectro donde probablemente es la respuesta inmunológica del huésped la que determine a que parte del espectro se dirija cada paciente, constituyendo así las diferentes formas clínicas de expresión ⁶⁵.

B.1.4.1.- MECANISMO DE DEPOSITO. HIPOTESIS.

Ciñéndonos al mecanismo por el cual las Igs y factores del C. se depositan en la piel, puestos en evidencia con la IFD, las cosas permanecen igualmente oscuras y controvertidas. Como ya ha sido comentado, probablemente sean una serie de factores inductores los que determinen tal depósito, no ya individualmente sino seguramente en combinación. Deberíamos incluir:

a.- FACTORES GENETICOS.

El híbrido F1 de ratones NZB/W desarrolla espontáneamente una enfermedad autoinmune muy similar al LES humano y así se ha empleado como modelo murino de LES ¹⁰²⁻¹⁰⁴. Incluso se ha demostrado el depósito de Igs y ocasionalmente complemento en la UDE de piel NL de estos ratones ^{49,82,105}. Pues bien, Furukawa y cols. ²⁴ confirman estos últimos hallazgos afirmando que este depósito se encuentra bajo control genético, al menos parcialmente.

El gen/genes responsables estarían estrechamente relacionados con el cromosoma 17 viniéndolo a denominar Lbt-1 o gen NZB-LBT.

Por el contrario, Lowenstein y Rothfield ⁶⁴ observan que el depósito de Igs y C en la UDE de piel NL era más frecuente de forma estadísticamente significativa en parientes de primer grado convivientes y cónyuges de enfermos con LES, no alcanzando tal significación en parientes de primer grado no convivientes ni en los controles, destacando así la importancia de los factores ambientales sobre los genéticos.

b.- EXPOSICION SOLAR.

La fotoinducción de lesiones en el LE es un hecho unánimemente aceptado. Como también parece que la exposición ultravioleta (UV) es un factor importante a la hora de favorecer el depósito de inmunorreactantes en la piel, lo cual viene avalado por la diferencia en los porcentajes de positividad en piel NL expuesta sobre la no expuesta en el LES, que ha sido comentado en el capítulo precedente ^{10,15,30,46,47,49,55,62,106}.

Cripps y Raskin ¹⁰⁷ inducen el depósito de Igs y C en la UDE tras la irradiación UV sobre piel de enfermos con LES, y Natali y Tan ¹⁰⁸ lo demuestran experimentalmente. Emplean ratones normales cepas C57/B1/Balb/C a los que inmunizan con DNA de timo de ternero irradiado con luz UV. Posteriormente exponen al ratón a radiaciones UV dando lugar al depósito de Igs y C en la UDE. Si se realiza este modelo experimental irradiando pero no inmunizando, o bien inmunizando pero no irradiando, no se aprecian los depósitos. Horiguchi y cols. ¹⁰⁹ inducen lesiones y depósito de inmunorreactantes en la piel de ratones MRL/l, también empleados como modelo animal de LES.

c.- FACTORES LOCALES.

Kobayashi ¹¹⁰ demuestra que tras la agresión cutánea a ratones se produce una respuesta mitótica en las células basales epidérmicas variable según la zona agredida, y Jansen y cols. ¹¹¹ observan que la piel cefálica tiene un tiempo de turn over epidérmico más corto que la piel caudal, lo cual sugeriría diferencias en la síntesis regional de

DNA. Sontheimer y Gilliam ⁴² posteriormente así lo demuestran sobre ratones NZB/W F1 observando que la frecuencia de depósito de Igs en la UDE de la piel se correlaciona directamente con la proporción de síntesis regional de DNA por las células basales en unas u otras áreas de la superficie cutánea.

Por otra parte, Fogleman y Gilliam ¹¹² observan que traumatismos sobre la piel de ratones NZB/W F1 junto a exposición UV desencadenaría el depósito de Igs en esas mismas zonas. Quizás estos factores locales pudieran facilitar la liberación de antígenos localmente que reaccionarían con autoanticuerpos de la circulación.

d.- VIRUS.

La idea de una influencia viral en la patogénesis del LE fue lanzada en la década de los setenta ^{113,114} cogiendo peso al observar antígenos virales formando parte de complejos inmunes en diferentes tejidos de enfermos con LES ¹¹⁵⁻¹¹⁷, si bien en la actualidad esta corriente se encuentra claramente desplazada. No obstante conviene testimoniar el trabajo de Panem y cols. en 1978 ¹¹⁸, donde encuentran antígeno viral tipo C y anticuerpos anti antígeno viral tipo C en la UDE y pared de los vasos en piel lesional de 16 biopsias de LES, con un patrón y características similares al depósito granular de Igs y C. Por el contrario, no se observó en piel NL de LES ni en piel L de LED. Su participación, por tanto, en la patogenia de las lesiones cutáneas sería muy discutible.

A la vista de todos estos datos, se han sugerido una serie de hipótesis que expliquen estos depósitos. Se ha hablado de almacenamiento pasivo, por difusión, de los complejos inmunes y factores del complemento circulantes en suero en la UDE a partir de los vasos dérmicos; también de la destrucción de la membrana basal por mecanismos no inmunológicos que provocarían el depósito pasivo de proteínas ⁶¹; de reacciones tipo II al formarse autoanticuerpos anti componentes específicos de la propia membrana basal; y de reacciones tipo III. Para Wertheimer y Barland ⁵¹ sería un problema puramente local, con formación de complejos inmunes en la piel, no dependientes de los anticuerpos circulantes. Pero probablemente la hipótesis más estructurada y sólida sea la sugerida por Sontheimer y

Gilliam ⁴², que ya el último había ido adelantando previamente. Serían una serie de factores que localmente agrediesen la piel (luz UV, traumatismos,...) los que provocarían una aceleración a ese nivel del turn-over de las células epidérmicas y por tanto un aumento de la síntesis epidérmica de DNA y otros productos nucleares por las células basales. Dado que en el proceso de maduración y queratinización de las células epidérmicas los nucleos se rompen, se produciría una liberación de material nuclear, incluyendo el DNA. Fukuyama y Bernstein ¹¹⁹ y Hunter y cols. ¹²⁰ demuestran que en el proceso de queratinización de la piel, el material nuclear de las células granulosas no es incorporado al estrato corneo y por tanto eliminado con éste, sino que probablemente parte sería reutilizado por las células basales epidérmicas y parte, via la UDE, difundiría a la dermis pasando así a la circulación sanguínea. Tan y Stoughton ^{121,122} demuestran que radiaciones UV hacen que el DNA irradiado se vuelva inmunogénico, e igualmente demuestran el paso a la circulación de material nuclear al detectar dímeros de tiamina DNA en la circulación de ratones tras exposición de radiación UV, lo cual permitiría la producción de Ac séricos anti DNA irradiado. Una vez con el material nuclear (incluyendo DNA) en la circulación sanguínea, podría ocurrir que no hubiera Ac circulantes anti DNA, con lo cual ese material sería rápidamente aclarado por la circulación sanguínea, o bien que sí los hubiera, como de hecho ocurre en el LES, con lo cual se formarían complejos inmunes que se depositarían en la UDE. Con IFD se pondrían en evidencia estos complejos.

B.1.4.2.- SIGNIFICADO DEL DEPOSITO.

Al igual que sucede con el mecanismo de producción de los depósitos, el significado de los inmunorreactantes en la UDE también es motivo de controversia. Ni siquiera está claro si los antígenos depositados en el LES, el LECS o el LEEC son los mismos.

Son numerosos los trabajos que han observado, sobre piel NL de LES, que las Igs depositadas tienen actividad anti componentes nucleares celulares y anti componentes de la membrana basal ^{81,123-125}. Por el contrario, Beyuin y Thivolet ¹²⁶ demuestran actividad anti membrana basal pero no antinuclear. No obstante, dado que no se han detectado Ac circulantes anti membrana basal en el LE, excepción

hecha de Ac similares a anti EBA ¹²⁷⁻¹²⁹ en el LE ampolloso, existen pocas razones para pensar que realmente esos depósitos en la UDE representen auténticos Ac anti membrana basal. Recientemente, Mooney y cols. ¹³⁰ detectan alteraciones del colágeno tipo IV y VII y fibronectina en la unión dermoepidérmica, que se correlacionan con la presencia de inmunoglobulinas en la IFD, lanzando la hipótesis de si estas Igs depositadas pudieran ir dirigidas contra estos componentes de la membrana basal.

Pero, ¿de qué están constituidos esos depósitos?. Grishman y Churg en 1970 ¹³¹, sobre piel L y NL de LES, observan depósitos granulares electron densos en la UDE, que al ser idénticos a los del riñón les hace pensar que representan complejos inmunes. Ueki y cols. ¹³², cuatro años más tarde, confirman que contienen Igs y C. Se ha dicho mucho sobre la naturaleza de los depósitos, especialmente en lo que respecta al DNAn. No obstante, la hipótesis de que las Igs de la UDE sean exclusivamente o predominantemente Ac anti DNAn no está demostrada. Hay quienes apoyan tal hipótesis como Gilliam ⁹⁸ que afirma, tras realizar estudios en ratones NZB/W, que los depósitos subepidérmicos reflejan la cantidad y clase de Ac anti DNAn presentes en el suero; otros autores también han sugerido este hecho ^{17,133}. Tan y Kunkel ¹³ demuestran como los depósitos de Igs subepidérmicos en enfermos con LES desaparecían prácticamente tras su destrucción enzimática con DNAasa. Isenberg y cols. ¹³⁴, empleando piel NL de LES y lesional de LED con banda positiva en la UDE, observan que dentro de las Igs depositadas estaban contenidos varios idiotipos de Ac anti DNAn y que incluso los pacientes con LES y LED compartían al menos algunos de los variados idiotipos. Burge y cols. ²⁸ observa que la banda lúpica está compuesta por complejos inmunes DNAn-AcDNAn en piel de LES, pero no así sobre conjuntiva bulbar de LE Cutaneo Crónico, sugiriendo una composición muy diferente entre ambas formas clínicas de LE.

Otros autores como Bresniam y cols. ⁵³ y Wertheimer y Barland ⁵¹ no encuentran correlación entre la clase ni los niveles de Igs de la UDE y de los Ac anti DNAn séricos.

Alcocer y cols. ²² adoptan una postura conciliadora al comunicar que la acumulación de material nuclear es parcialmente responsable de la banda en la UDE del LE y que además de Ac anti DANn también hay Ac anti otras partículas nucleares.

El hallazgo, por numerosos estudios, de factores del complemento tanto de la vía clásica como alternativa en la UDE, indica que ambas vías juegan un papel en la patogenia de las lesiones. Jordon ¹⁹ destaca la importancia del C1q, pudiendo incluso reflejar la presencia de DNA en la UDE por la avidéz con que tal proteína se une a éste antígeno ¹³⁵.

Por otra parte, existen serias dudas sobre la posible participación de estos depósitos en la producción de las lesiones cutáneas. En contra de esta posibilidad se encontraría el hecho de la frecuente observación de bandas positivas en piel y mucosas no lesionales de enfermos con LES, sin que lleguen a producirse lesiones a esos niveles, o la ausencia de depósitos en lesiones cutáneas confirmadas de LE. Cripps y Raskin ¹⁰⁷ aplican radiaciones UV sobre 6 enfermos con LES, con el propósito de provocar lesiones y observan que aparecen antes las lesiones que el depósito de inmunorreagentes por IFD. Lehmann y cols. ¹³⁶ de igual manera, provocan la aparición de lesiones clínicas e histológicas características de LE en pacientes con LE discoide, LECS y LES tras la exposición de radiaciones UVA y UVB sin que sin embargo, se detecten depósitos fluorescentes en ninguno de los casos. De hecho, en lesiones precoces es frecuente la ausencia de bandas de fluorescencia. También se ha sugerido que la expresión histológica de LE orienta más hacia un mecanismo tipo inmunidad celular que via autoanticuerpos.

Por el contrario, los partidarios de su participación en la patogenia de las lesiones intentan explicar estas contradicciones en base a diferencias en la composición de los depósitos que en unos sitios producirían lesiones y en otros no (afirmación tremendamente discutible) o a términos cuantitativos al encontrarse mayor cantidad de Igs y C en piel L que NL ^{9,10}. Carlo y Rothfield ⁹² observan globulina B1H en la UDE de todas (5/5) las biopsias de piel NL de LES y solo en 2/5 en piel L. Dado que es un conocido inhibidor de C3b, podría impedir la activación del C. Biesecker y cols. ⁹¹ demuestran depósito del "complejo de ataque de membrana" (CAM), constituido por los factores del C. que van del C5b al C9 ¹³⁷, en piel lesional de LES y LED, pero no en piel NL de LES ni L de otras enfermedades inflamatorias cutáneas, a la vez que depósito de Igs, C1q y C3 en piel L de LES y LED y NL de LES, lo cual indicaría que sí hay complejos inmunes depositados tanto en piel L como NL. El hecho de que

produzca o no lesiones, en tal caso, dependería de la activación o no del CAM. Estudios *in vitro* han demostrado que el CAM da lugar a desestructuraciones de las membranas plasmáticas, interfiriendo la función celular normal ¹³⁸

También entra en el terreno de la controversia la posible relación patogénica entre los depósitos a nivel cutáneo y en otros órganos. Algunos autores han demostrado depósito de complejos inmunes y CAM, con daño tisular, tanto en piel como en la nefritis lúpica ¹³⁹, paralelismo entre el depósito de Igs en la UDE de ratones NZB/W F1 y glomérulos renales ¹⁰⁵, correlación entre las Igs depositadas en la piel NL no expuesta de LES y glomérulos ⁵⁵. Gilliam y Cheatum ¹⁴⁰, en un paciente con LES, observan que el depósito de Igs y C es idéntico en la membrana basal epitelial de tejido sano perilesional de laringe al de la piel. También se han encontrado depósitos en la membrana sinovial ¹⁴¹. Todo ello vendría a apoyar un mecanismo patogénico común si no fuera porque otros autores demuestran lo contrario. Wertheimer y Barland ⁵¹ y Noel y cols. ⁵², en LES, contradiciendo a Gilliam y Cheatum ⁵⁵, no evidencian correlación entre los inmunorreactantes depositados en piel y riñón, y Furukawa y cols. ²⁴ detectan la proteína gp70 (que forma complejos inmunes con Ac anti gp70) como antígeno predominante en las lesiones glomerulares de ratones NZB, mientras que está ausente en la UDE.

B.1.4.3.- INMUNOMICROSCOPIA ELECTRONICA.

La inmunomicroscopía electrónica ha permitido aclarar algunos puntos oscuros en los que la IFD encontraba limitaciones, especialmente la localización de los inmunorreactantes. Estos se expresan en forma de depósitos granulares electron-densos que fundamentalmente asientan en la dermis más superficial, justo bajo la lámina basal, junto a pequeñas cantidades en la propia lámina basal, la lámina lúcida, recubriendo áreas de la membrana plasmática de las células basales rodeando los hemidesmosomas, a lo largo de los haces de colágeno y en la pared de los pequeños vasos sanguíneos dérmicos. Estos hallazgos han sido observados tanto en piel L de LED y LES como NL de LES ^{132,142-145}.

La inmunomicroscopía electrónica ha permitido identificar estos acúmulos como Igs y factores del C. Grisham y Churg ¹³¹ al

observar su similitud con los depositados en el riñón piensan que se trata de complejos inmunes.

La morfología de los depósitos en el LED y el LES es idéntica. Su única diferencia se situaría en el terreno cuantitativo dado que en el LED crónico aquellos se encontrarían en mayor cantidad, cubriendo una zona un poco más ancha de dermis superficial que en el LES ^{142,144}. Esto iría en contradicción con muchos de los estudios realizados con IF.

B.1.5.- INDICACIONES DE LA INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA EN EL LUPUS ERITEMATOSO.

La IFD en el LE tiene una enorme utilidad clínica que se ve reflejada principalmente en dos aspectos: su valor diagnóstico y su valor como medida de actividad y pronóstico.

B.1.5.1.- CONTROVERSIA SOBRE SU VALORACION DIAGNOSTICA.

La utilidad diagnóstica de la IFD pese a ser la más unánimemente aceptada de sus indicaciones, mantiene todavía diversos puntos de controversia.

En general se acepta a la IFD como una prueba sensible en el diagnóstico de LE, especialmente cuando se aplica a lesiones cutáneas, y de la misma manera se la considera como bastante específica, si bien conviene tener en cuenta que el depósito de Igs en la UDE con patrón granular es característico pero de ninguna manera patognomónico de LE ^{22,23,30,47,146-148}. Uno de los problemas con los que se enfrenta es su valor relativo para el diagnóstico precoz, pues con frecuencia es negativo en lesiones muy recientes. Su valor diagnóstico viene avalado por los porcentajes de positividad que mantienen las diferentes formas de LE, como ya ha sido expuesto en capítulos precedentes, mientras que otras enfermedades no presentan estos depósitos o lo hacen generalmente con otros patrones (ej. las enfermedades ampollosas). Y de ahí la idea de que nunca se debe de hablar de depósito (+) o (-) en la UDE sino que es preciso, imprescindible, completar tal información con aquellos parámetros que caracterizan la banda, para dar un significado más adecuado a la misma.

Es muy útil para el diagnóstico de LE cuando existen lesiones cutáneas, pero también en aquellos casos de LES sin lesiones cutáneas, al observar depósito de inmunorreagentes en elevados porcentajes de piel NL en estos enfermos, o aquellos que tienen signos y síntomas de LE pero sin ANA séricos en el momento de la consulta, pues los depósitos de Igs en la UDE son más duraderos que los títulos de ANA o Ac anti DNAn en suero. Provost ⁴⁰ apoya esta tendencia al comentar tres enfermos con LES que inicialmente tenían Igs en la UDE y riñón sin ANA circulantes y que con el tiempo llegaron a hacer ANA (+). Harrist y Mihm ¹⁷ y Velthuis y cols. ¹⁴⁹ incluso proponen incluir la IFD (+) en piel NL como criterio ARA para el diagnóstico de LES. Otros llegan más allá proponiendo que se extienda a piel lesional. Y es que al no existir ningún test diagnóstico universalmente positivo para el LES, la presencia de depósitos inmunes en la UDE de piel NL es uno de los procedimientos diagnósticos más útiles. Moses y Barland ¹⁵⁰ proponen el uso combinado de tres test inmunológicos que en su serie permiten identificar el 80% de enfermos con LES: Ac anti DNAn, Ac anti Sm y el test de la banda lúpica en piel NL. Existe bastante discrepancia a la hora de escoger piel NL expuesta o no expuesta como valor diagnóstico de LES ⁴⁰.

Se ha discutido mucho sobre las virtudes de la microscopía convencional frente a la IFD y viceversa. Para unos, la IFD es más específica ^{23,31,34}; para otros, se invierten los papeles reservando la IFD exclusivamente para los casos clínico-patológicos dudosos ^{17,27,151}. Probablemente sea la combinación de ambas la actitud más acertada. Williams y cols. ¹⁵² incluso precisan su eficacia según las formas clínicas. Estudian 52 pacientes con LE en referencia a datos de IFD, microscopía convencional y serología y concluyen que la IFD es de máxima utilidad, por encima de las otras dos pruebas en la investigación de un posible LES, pero tan solo aporta una ayuda en el LE crónico discoide donde la microscopía óptica es el arma diagnóstica principal. Y Sugai y cols. ⁶⁰ consideran el engrosamiento de la membrana basal con la técnica de PAS (100%) más sensible que la IFD (66.20%) en el diagnóstico de las lesiones de LE cutáneo.

Abell y cols. ¹⁵³ destacan este valor diagnóstico de la IFD al llevar a cabo un estudio en piel L de 91 pacientes con dermatosis faciales, observando Igs en la UDE en 28/32 enfermos con LE y uno

solo no LE con telangiectasias. O Jordon ¹⁵⁴ al considerarla casi patognomónica en la alopecia cicatricial donde la microscopía óptica en ocasiones se ve muy limitada..

El problema surge cuando enfermos con diagnóstico de certeza de LE tienen IFD (-) en las lesiones cutaneas, lo cual se ha intentado explicar por ser lesiones precoces de menos de 2 meses de evolución ¹⁰⁷, por el uso de diferentes pautas de tratamiento ¹⁵⁵ o quizás por la rapidez del catabolismo de los complejos inmunes a nivel local que no va paralelo a la resolución gradual de las lesiones cutaneas ¹⁵⁵. Probablemente existan otros muchos factores, no conocidos, que expliquen esta situación.

Y otro problema se da cuando encontramos una banda de fluorescencia en la UDE de pacientes no LE. Se ha descrito depósito de Igs y complemento en PIEL LESIONAL de muchas enfermedades, algunas de las cuales plantean diagnóstico diferencial con el LE (Grafico 1).

Grafico 1.- Dermatosis en las que se ha descrito el depósito de Igs en la UDE de piel lesional:

Enf. mixta del tejido conectivo	Eritema exudativo multiforme ^{156,157}
Esclerodermia sist. y localizada	Dermatitis seborreica
Dermatomiositis	Reacciones medicamentosas ⁴³
Penfigoide ampoloso	Granuloma facial ^{158,159}
Penfigoide cicatricial	Pioderma gangrenoso
Herpes gestationis	Telangiectasias faciales ¹⁶⁰
Dermatitis herpetiforme	Dermatitis perioral ⁹⁶
Dermatitis IgA lineal	Enfermedad injerto contra huesped
Epidermolisis bullosa adquirida	Escabiosis ¹⁶¹
Pénfigo eritematoso ^{40,162,163}	Eczema ⁹⁶
Porfiria cutanea tarda ⁴³	Sarcoidosis
Porfiria variegata	Rosacea ^{34,160,164}
Porfiria eritropoyética ⁴⁰	Perniosis ⁹⁶
Amp. inducidas por fenobarbital ³⁰	Amiloidosis ³⁴
Vasculitis leucocitocl. ^{34,96,165}	Liquen plano ^{18,43,83,94,166}
Pitiriasis liquenoide aguda ¹⁶⁷	Lepra lepromatosa ¹⁶⁸
Granuloma anular	Tuberculosis cutanea ⁴³
Necrobiosis lipóidica	Dermatofitosis ⁴³
Linfocitoma cutis	Psoriasis
Erupción polimorfa solar ^{43,169}	Queratosis actínicas ^{43,170}
Infiltración de Jessner ⁹⁶	Queratoacantoma ¹⁷¹
	Carcinoma de células escamosas ⁴³

En la mayoría de estas entidades, la clínica, histología, datos de laboratorio, Inmunofluorescencia indirecta,... permiten un diagnóstico diferencial fácil con el LE. En algunas de ellas los patrones morfológicos son claramente diferenciables, como sucede con las enfermedades ampollosas autoinmunes. Por otra parte, exceptuando la Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y las enfermedades ampollosas, los casos referidos con depósito de Igs y/o C se limitan a pacientes aislados. La mayoría corresponden a lesiones con importante componente telangiectático (ej. Esclerodermia sistémica progresiva, dermatomiositis,...) y localizadas en áreas expuestas, sobre todo la cara, donde siempre se debe interpretar con cautela la IFD. Pero aun en estos casos con depósito granular en la UDE, es frecuente observar:

- . IgM como única inmunoglobulina, raro la IgG, o bien factores del C exclusivamente. La Dra. Ullman ⁴⁰ cita al C3 como el inmunorreactante más frecuente en dermatosis no LE. La especificidad hacia LE se eleva con el aumento del número de inmunorreactantes depositados ²⁵.
- . Intensidad débil y grosor escaso. Son bandas irregulares, mal definidas, parcheadas, más homogéneas y menos granulares que en el LE
- . Con frecuencia se trata realmente de pseudobandas.

En PIEL NO LESIONAL, la descripción de lo que pudiéramos llamar "falsos positivos" es sumamente rara, mucho menos frecuente que en piel lesional, y a excepción de las dermatosis ampollosas y la EMTC, es prácticamente exclusiva de LES. Se ha descrito en piel NL, generalmente expuesta, de una amplia variedad de enfermedades, pero con frecuencia como hechos excepcionales (Grafico 2).

Grafico 2.- Enfermedades en las que se ha descrito el depósito de Igs en la UDE de piel no lesional:

Enf. mixta del tejido conectivo	Penfigoide ampolloso
Esclerodermia sist. progresiva	Herpes gestationis
Dermatomiositis	Dermatitis herpetiforme
Artr. reumatoide 25,88,172,173	Epidermolisis bullosa adquirida
Síndrome de Sjögren 25	Pénfigo eritematoso
Síndr. de las crioglobulinas 174	Fibrosis quística 175
Tiroiditis autoinmune 174	Cirrosis biliar primaria
Arteritis de la temporal 88	Hepatitis crónica activa 33
Vasculitis leucocitoclástica	Enfermedad de Hodgkin 40,43
Colitis ulcerosa 88	Nefropatía diabética 40,43

Las características de las bandas en estos casos son similares a las descritas en piel lesional: mal definidas, irregulares, frecuente IgM como único inmunorreactante,...

Según esto, se debe considerar a la IFD como una herramienta útil en el diagnóstico diferencial del LE con otras dermatosis. La única auténtica excepción la constituye la EMTC en la que las características de la banda son muy similares al LE y la única diferencia estriba en los porcentajes de positividad. Goldstein y cols. 176 siguen la evolución de 33 enfermos con Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, de los cuales un 18% evolucionó a LES. Con IFD realizada en la fase inicial se vieron incapaces de predecir cuales evolucionarían a LES y cuales no.

Pero las contradicciones y controversias que rodean a la IFD renacen a la hora de analizar lo que sucede en piel NL de la población sana. Generalmente se ha venido aceptando que los porcentajes de positividad de bandas en piel NL eran muy bajos. Schroeter y cols. 87 no encuentran inmunorreactante alguno en las biosias de piel de pierna de 65 individuos y Provost y cols. 48 en menos de un 5% a nivel de piel sana expuesta. Pero por el contrario, otros autores han observado positivities a veces muy elevadas. Baart de la Faille y cols. 177 encuentran depósito de factores del complemento en el 100% de las biopsias de 23 individuos supuestamente sanos, así como IgM en el 21%, si bien este estudio fue puesto en entredicho posteriormente. Blenkinsopp y cols. 178 y Nieboer 179, también observan Igs y factores del C tanto en piel expuesta como no expuesta, si bien con cierta preponderancia de la primera

localización. Gryschwitz y cols. ¹⁷⁰, realizando biopsias de piel NL expuesta de ancianos, aprecian hasta en un 80% de los casos una banda fluorescente, que al igual que en las publicaciones precedentes suele ser discontinua, irregular, poco intensa,... De ahí que los defensores del valor diagnóstico de la IFD en el LE recurran a las diferencias en cuanto a composición, morfología e intensidad de la banda para un mejor diagnóstico diferencial. Fabre y cols. ¹⁸⁰, recientemente, añaden más polémica a estas discrepancias al estudiar 50 individuos jóvenes sanos sin historia de enfermedades sistémicas, dermatosis fotosensibles ni ingesta medicamentosa, al observar en piel NL expuesta (cara lateral de cuello) hasta en un 20% de ellos una banda granular continua, intensa, indistinguible de la que caracteriza al LE, y donde el inmunoreactante más frecuentemente depositado es la IgA, seguido de la IgG, no apareciendo la IgM nunca sola. El C3 no se encuentra en caso alguno. A esto habría que añadir otro 20% donde la banda es granular pero segmentaria. En piel NL no expuesta tan solo observan en un individuo una banda granular segmentaria débil. A la vista de este último trabajo, podría deducirse que los resultados de la IFD en piel L expuesta de LE cutáneo tienen muy poco valor diagnóstico y poco que añadir a la clínica e histología, a lo que habría que añadir los falsos negativos en lesiones de LE confirmadas. Por el contrario sí sería útil el estudio de piel NL no expuesta para el diagnóstico de LES. No obstante habrá que confirmar estos datos con posteriores estudios ya que los resultados son excesivamente dispares respecto a la mayoría de los estudios precedentes. Bystryn ¹⁸¹ contesta el artículo de Fabre y cols. afirmando que las grandes diferencias con otros autores son dependientes de la localización de las biopsias cutáneas, recomendando la elección de piel no lesional expuesta de la superficie extensora de antebrazo, para evitar las ya reconocidas variaciones regionales de la superficie corporal en los resultados de la IFD.

Otra indicación útil de la IFD corresponde a la posibilidad de diferenciación entre las variadas formas clínicas de LE y la posible predicción del paso de unas a otras. La distinción entre LEEC y LES se basa fundamentalmente en los estudios sobre piel NL que unos recomiendan se realice en piel NL expuesta ¹⁸² y otros en NL no expuesta ¹⁸⁰, dado que en el LEEC se afirma clásicamente que no

existen depósitos de inmunorreagentes mientras que en el LES se observan con relativa frecuencia como ya ha sido detallado en capítulos precedentes. Las diferencias en cuanto a morfología, composición e intensidad también han sido referidas. Aquellos casos descritos con depósito de Igs en piel NL de enfermos con LEEC se han intentado explicar de varias maneras:

- . Corresponderían al llamado "LE transitorio", que sería un LE cutáneo progresando hacia LES ^{14,39,169},
- . Son LES con lesiones cutáneas lúpicas (discoides,...) y mínima afectación sistémica,
- . Son LEEC con lesiones cutáneas muy numerosas y diseminadas,
- . Son simplemente equivalentes a los depósitos observados en la población sana ^{170,177,178,180}.

David-Bajar y cols. en 1992 ¹⁸³, han observado claras diferencias en la IFD del LED, LES y LECS. En LECS distinguen, tanto en piel L como NL expuesta y no expuesta, un patrón granular epidérmico con IgG en todos los casos, que está ausente tanto en el LED como en el LES, por lo que determinan que podría emplearse como marcador de LECS. A nivel de la UDE, el patrón granular en el LECS sería más extenso que en el LED y LES, extendiéndose los gránulos a la epidermis inferior y a dermis superficial.

El citado patrón particulado epidérmico ha sido observado y reproducido experimentalmente por Lee y cols. ^{184,185} en piel humana injertada a ratones tras infundirles autoanticuerpos anti SS-A/Ro humanos, de ahí que quizás este patrón se relacione con los Ac anti SS-A/Ro. Nieboer y cols. en 1988 ³⁵ ya habían llamado la atención sobre estas partículas "dust-like" en piel NL y sobre todo en piel L de enfermos con LECS, que observaron tanto en la epidermis como en la dermis subepidérmica y el infiltrado celular dérmico, considerándolo específico de LECS, pero con el problema de su escasa sensibilidad. Sin embargo no pudieron demostrar su correlación con la presencia de Ac anti Ro. Los pacientes controles con LED y LES fueron negativos. Por el contrario, Sepp y cols. ¹⁸⁶ observan estas partículas "dust-like" y "rod-like" en la UDE, en y alrededor de la pared de los vasos dérmicos y en la dermis de piel L de tres enfermos con LES, poniendo en entredicho su especificidad referida al LECS.

B.1.5.2.- CONTROVERSIAS SOBRE SU VALORACION DE ACTIVIDAD Y PRONOSTICO.

Si bien la utilidad diagnóstica de la IFD está generalmente reconocida, pese a algunos detractores, existe por el contrario una seria polémica respecto a la relación entre la IFD y el pronóstico, especialmente en lo que al LES se refiere, pues los resultados de la literatura son muy variables y conflictivos, probablemente debido a las diferencias entre los diferentes autores en cuanto a: selección de un número inadecuado de pacientes, falta de uniformidad en la elección de enfermos y en la localización de las biopsias, falta de valoración de los efectos de la terapéutica o periodos insuficientes de seguimiento de los enfermos.

Generalmente se aconseja el estudio sobre piel NL no expuesta para llevar a cabo esta evaluación. Davis y Gilliam en 1982¹⁶ llevan a cabo un estudio prospectivo a lo largo de 10 años, valorando los depósitos de Igs en piel NL de cara volar de antebrazo. En aquellos que basalmente tenían una UDE (+) en la IFD, la supervivencia era a los 10 años del 54%, frente a un 95% de los que tenían UDE (-). Esto que aparentemente dejaría claro el valor pronóstico de la IFD, presenta notables fisuras que se analizarán a continuación.

En lo que respecta a la ACTIVIDAD GLOBAL del LES, se ven reflejadas las afirmaciones previas por cuanto una serie de autores abogan por una correlación entre el depósito de Igs en la UDE y una mayor actividad clínica de la enfermedad^{25,30,144,187}, mientras que otros no han confirmado tal aspecto^{22,26,29,44,51}. Para los primeros, los resultados sobre la UDE reflejarían un test dinámico que dependería de la oscilación en la actividad del LES al igual que lo hacen otros parámetros considerados de actividad como la hipocomplementemia, título de Ac anti DNAn, elevación de la VSG, linfopenia,..., de tal manera que a medida que vamos añadiendo más parámetros, mayor fiabilidad se obtiene en la valoración de la actividad. Halberg y cols.⁵⁶ demuestran de forma estadísticamente significativa que los parámetros citados son marcadores de actividad de LES, pero dentro de ellos el depósito de Igs en la UDE destacaría por ser el más sensible de todos ellos.

Para concretar estos trabajos, se han diseñado numerosos estudios encaminados a definir la correlación de la IFD con diferentes

PARAMETROS CLINICOS. Dentro de estos destaca la enorme controversia que rodea la relación entre los resultados de la IFD y la nefropatía lúpica. Parece ser que Pohle y Tuffanelli en 1968 ¹⁵ fueron los primeros en sugerir la posible relación entre la afectación renal y la presencia de Igs en piel NL de enfermos con LES. Tres años más tarde, Burnham y Fine ¹⁰ confirman esta relación al observar que la afectación renal es tres veces más frecuente en enfermos con depósito en la UDE de piel NL no expuesta que en aquellos en que estaba ausente. Sin embargo, en 1972, Caperton y cols. ¹⁰⁶, tras seguir a sus pacientes durante un año, niegan esta correlación, iniciándose así la disputa de este tema. Los que defienden su relación abogan no solo por una mayor frecuencia de afectación o actividad clínica renal en los pacientes con UDE (+), sino también la presencia de formas más severas y agresivas (glomerulonefritis proliferativa difusa,...), que por tanto redundan en un peor pronóstico de la enfermedad. Estas afirmaciones se sustentan en trabajos sobre piel NL, generalmente no expuesta de humanos ^{16,30,33,41,45,50,65,188,189}, así como en ratones NZB/W F1 ^{24,105}. Incluso se ha llegado a relacionar la composición de los inmunorreagentes con la nefropatía. Así, la presencia de IgG o C1q ⁵² parece ser sugestiva de mayores porcentajes de afectación renal. Todo esto ha llevado a concluir que la presencia de Igs en la UDE de piel NL no expuesta de enfermos con LES sirve para identificar enfermos de riesgo a desarrollar nefropatía lúpica, actuando como indicador de biopsia renal ante mínimas alteraciones urinarias. Por el contrario, son también muchas las publicaciones que rechazan esta relación ^{22,26,30,44,46,51,69,80,106,190,191}.

Dejando a un lado el riñón, otros estudios no han encontrado diferencias estadísticamente significativas que justifiquen la relación de una UDE (+) con: fenómeno de Raynaud, artritis, serositis, alteración del SNC, vasculitis, fotosensibilidad, alopecia, ulceraciones en mucosas,... ^{16,33,55,56}.

En lo referente a la relación entre los resultados de la IFD y PARAMETROS DE LABORATORIO sucede lo mismo. Por una parte existe amplia evidencia que relaciona la presencia de inmunorreagentes en la UDE de piel NL no expuesta de LES con diversos marcadores analíticos de actividad como el título de ANA ²² o su patrón periférico ^{10,49,191}, la presencia y título de Ac anti DNAn tanto en

humanos ^{22,41,48,49,52,54,99} como en ratones NZB/W F1 ²⁴, Ac anti Sm ^{19,48}, Ac anti DNAss ^{48,72}, células LE ^{10,30,50}, hipocomplementemia ^{10,30,41,44,49,50,52,55,56,99,191}, anemia ³⁰, leucopenia ^{30,50}, elevación de la VSG ³⁰. Por otra, la relación entre estos mismos parámetros y los depósitos en la UDE son negados por otros muchos autores ^{16,22,26,44,50,51,88}.

Uno de los motivos a los que se ha achacado esta falta de uniformidad es a la INFLUENCIA DE LA TERAPEUTICA en los resultados, pero ni siquiera en este aspecto existe acuerdo, y es que la mayor parte de los estudios se basan más en pacientes que están o no recibiendo tratamiento en el momento de la biopsia que en determinaciones seriadas. Son muchos los autores que rechazan cualquier implicación del tratamiento en una negativización de la IFD en piel NL de LES, tanto para los corticoides sistémicos ^{10,30,38,44,69,189,192} como para los inmunosupresores ^{38,44,69,189} o los antipalúdicos ¹⁰. En contraposición, otros afirman que los citostáticos con/sin corticoides ^{16,46,48,155,193}, o la prednisona a dosis elevadas ¹⁶ sí son capaces de modificar los resultados, lo cual les ha llevado incluso a sugerir que la IFD pudiera emplearse para monitorizar la eficacia del tratamiento.

En el LEEC, donde las referencias son mucho más escasas, parece ser que la aplicación de corticoides tópicos en las lesiones eleva el porcentaje de negatividades en la UDE ^{40,43}.

B.2.- VASOS DERMICOS.

Si bien el depósito de inmunorreactantes a nivel de la UDE ha sido el que ha acaparado la mayor atención de la literatura, no es menos cierto que sucesivos estudios han demostrado igualmente depósitos fluorescentes en la pared de los vasos dérmicos tanto en piel L como NL de pacientes con LE. Grisham y Churg en 1970 ¹³¹, con microscopía electrónica, observan depósitos granulares electron-densos en la pared de los vasos de LES, que al ser idénticos a los identificados en el riñón, les hacen sugerir que se trata de complejos inmunes. Cuatro años más tarde, Ueki y cols. ¹³², con técnicas de inmunomicroscopía electrónica confirman que tales depósitos contienen Igs y complemento.

Estos depósitos claramente demostrados por medio de la IFD se localizan preferentemente en los vasos de la dermis superficial con un patrón generalmente granular, habiéndose descrito en todas las formas clínicas de LE, si bien está unánimemente aceptado que el LES mantiene la prevalencia más elevada. Al igual que ocurría con la UDE, la evidente variabilidad en la frecuencia de estos hallazgos probablemente sea debida a la facilidad o no con que estos depósitos son identificados por el microscopista.

En el LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO se han descrito vasos fluorescentes en el 27% ⁸⁷ y 33% ³⁸ de casos en piel lesional. Por el contrario, en piel NL las diferencias oscilan nada más y nada menos que entre el 0 ⁸⁷ y el 95% ⁶¹. Los inmunorreactantes depositados son muy variados: IgG, IgM, IgA, C3, C4, C1q, properdina, factor B, fibrina, albúmina, ..., encontrándose generalmente la mayor prevalencia con la IgM ^{38,49,87}, siendo también frecuentes C3, C1q y fibrina. Baart de la Faille-Kuyper y Cormane ⁶¹ correlacionan el depósito de Igs en la pared de los vasos en piel NL con la severidad del LES. La mayor parte de los pacientes con estos depósitos también los tienen en la UDE, y en general no muestran signos ni síntomas de vasculitis necrotizante ni crioglobulinemia.

En el LUPUS ERITEMATOSO EXCLUSIVAMENTE CUTANEO existen pocas referencias a estos depósitos. Baart de la Faille-Kuyper y Cormane ⁶¹ los observan en el 38% a nivel de piel L y en el 36% de piel NL de pacientes con LE discoide crónico. O'Loughlin y cols. ³⁸ encuentran grandes diferencias según se valore el LE como localizado

o generalizado. En el primer grupo, no aprecian depósito alguno en vasos ni en piel L ni NL. Por el contrario, en los casos de LE generalizado observan IgM en el 10% y fibrina en el 11% a nivel de piel L y positivities del 14% en NL no expuesta.

Las referencias también son muy escasas en torno al LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO SUBAGUDO. Sontheimer y cols.⁶⁷ detectan positividad en los vasos en 2 de 15 (13%) casos a nivel de piel L, 0 de 13 en piel NL de deltoides y 4 de 23 (17%) en piel NL de superficie flexora de antebrazo, siendo la IgG el inmunorreactante más frecuentemente depositado. Velthuis y cols.¹⁴⁹ incluso diferencian los resultados entre LECS en general y aquellos LECS con cuatro criterios de la ARA, detectando una mayor presencia de IgG, IgM, IgA y C3 en el segundo grupo.

Pero para que estos datos pudieran cobrar más valor, habría que enfrentarlos con los de la población sana y aquí surge nuevamente la controversia. Schroeter y cols.⁸⁷, sobre 65 controles sanos, no encuentra depósito en vasos en ninguno de ellos, y Blenkinsopp y cols.¹⁷⁸, sobre 57 individuos sanos, tan solo observa un caso con IgM, IgA, C3 y dos con properdina, demostrando así la rareza de la presencia de inmunorreactantes en piel NL de la población general. Pero por el contrario, Baart de la Faille y cols.¹⁷⁷, realizando biopsias de piel NL expuesta en 23 individuos, encuentran IgM en el 65%, IgG en el 30% y C5 en el 43%. Y Nieboer¹⁷⁹, estudiando 25 individuos sanos, observa IgM en el 48% y C3 en el 52% de piel NL expuesta, e IgM y C3 ambos en el 28% de piel NL no expuesta. Estos altos porcentajes han sido enormemente criticados sugiriendo que se trata de artefactos. Lo cierto es que los autores de estos trabajos son considerados experimentados en el terreno de la inmunofluorescencia.

También ha sido descrito el depósito de inmunorreactantes en piel L y NL de: EMTC^{194,195}, en la llamada esclerodermia inflamatoria o mesenquimal^{196,197}, artritis reumatoide^{87,198-200}, erupción polimorfa solar¹⁷, eritema exudativo multiforme, granuloma anular, necrobiosis lipóidica, porfiria cutanea tarda⁴⁰, protoporfiria eritropoyética, liquen plano²⁰¹,..., y sobre todo en el amplio grupo de las vasculitis necrotizantes.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

La Inmunofluorescencia Directa es una técnica que aunque ya lleva un buen número de años en activo, sigue manteniendo intacta su actualidad. Desgraciadamente, en muchos casos, se recurre a ella con simplicidad y por tanto a una pérdida de rigor. Esto ha conllevado todo un mundo de controversias que se suscitan alrededor de su aplicación en el Lupus Eritematoso como ha sido amplia y detalladamente expuesto en la introducción, así como a la impresión de que se aceptan una serie de axiomas que han ido siendo "heredados" sucesivamente y que hoy en día necesitan ser puestos en entredicho.

Nuestro convencimiento de que esta técnica puede aportar una gran utilidad en la valoración del paciente con Lupus Eritematoso nos ha llevado a realizar una reevaluación de la misma, buscando obtener el máximo fruto de ella, relanzando así su papel diagnóstico y pronóstico.

Para ello, queremos aportar nuestra experiencia personal analizando de forma independiente y a su vez conjuntamente, las tres formas clínicas principales de LE: LEEC, LECS y LES en cuanto a los hallazgos de la Inmunofluorescencia sobre la Unión Dermoepidérmica y los Vasos de la dermis.

Se detallan la prevalencia, el número de inmunorreagentes depositados, la disposición, patrón, composición, intensidad y grosor de las bandas, tanto a nivel de piel lesional como no lesional y a su vez distinguiendo áreas expuestas y no expuestas a la radiación solar.

Se intentan establecer las correspondientes correlaciones entre estas variables y numerosos parámetros clínicos y analíticos, en especial la actividad de la enfermedad, que nos permita no solo facilitar el diagnóstico de estos enfermos, sino también identificar subgrupos con diferente consideración pronóstica.

Se contrastan nuestros resultados con los de la literatura.

MATERIAL Y METODOS.

MATERIAL

El presente trabajo está basado en el estudio prospectivo, por medio de la técnica de Inmunofluorescencia Directa (IFD), de 192 biopsias cutaneas, pertenecientes a 124 pacientes diagnosticados de Lupus Eritematoso según los criterios que se citarán a continuación.

Se trata de 84 mujeres y 40 varones, con edades comprendidas entre los 12 y 80 años en el momento en que se realiza la biopsia para IFD, que fueron atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario "12 de Octubre" de Madrid durante el periodo de tiempo comprendido entre Enero de 1988 y Junio de 1990.

Se incluyen en el estudio exclusivamente aquellos pacientes que cumplen el diagnóstico inequívoco de LE en base a criterios clínicos, histológicos e inmunológicos, rechazando los casos dudosos.

Aun teniendo bien presente al LE como un síndrome con amplio espectro de formas clínicas, donde con frecuencia se imbrican unas con otras, se dividen los pacientes en tres grupos descartando aquellos pacientes que resultasen inclasificables según los requisitos que se citan, haciendo así la valoración en cada grupo lo más uniforme posible:

1.- LUPUS ERITEMATOSO EXCLUSIVAMENTE CUTANEO (LEEC).

* Número de biopsias: 92 (67 piel lesional, 25 piel no lesional)

* Número de pacientes: 67

* Criterio de inclusión: paciente con lesiones cutáneas clínicamente sugestivas de LE en toda su variedad de: máculas eritematosas, placas eritematoedematosas de superficie lisa o descamativa, placas verrucosas y placas discoides, excluyendo las que se citarán a continuación en la forma de LECS, con confirmación histológica y sin otros datos clínicos o serológicos que sugieran afectación sistémica.

2.- LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO SUBAGUDO (LECS).

- * Número de biopsias: 30 (18 piel lesional, 12 piel no lesional)
- * Número de pacientes: 16
- * Criterio de inclusión: paciente con lesiones cutáneas consistentes en pápulas o placas de eritema, telangiectasias y descamación, superficiales, con patrón psoriasiforme o anular, que no dejan cicatriz en su evolución, siendo preciso la confirmación histológica.

3.- LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES).

- * Número de biopsias: 70 (16 piel lesional, 54 piel no lesional)
- * Número de pacientes: 41
- * Criterio de inclusión: paciente que cumple 4 o más criterios de la ARA, revisados de 1982 para la clasificación de LES, de forma progresiva o simultánea ²⁰², excluyendo aquellos pacientes con clínica cutánea correspondiente a LECS.

La totalidad de los pacientes diagnosticados de LEEC y LECS procedían del Servicio de Dermatología. De los pacientes con LES, 26 acudieron a través del Servicio de Dermatología, 13 de Reumatología y 2 de Nefrología.

METODO

1.- DATOS CLINICOS.

Además de lo citado en el apartado anterior de "Material", se recogió la siguiente información:

1.1.- DATOS PRELIMINARES.

1.1.1.- Edad en que se realizó por primera vez el diagnóstico de LE (en años).

1.1.2.- Edad en que se realiza la técnica de IFD del presente trabajo (en años).

1.1.3.- Tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta que se realiza la técnica de IFD (en meses).

1.2.- CLINICA CUTANEA ESPECIFICA DE LUPUS ERITEMATOSO.

Como ya ha sido comentado, se considera clínica específica de LE a aquellas lesiones sugestivas clínicamente de LE que han sido confirmadas histológicamente como tales.

Se señalan por una parte las manifestaciones que ha padecido el paciente a lo largo de la historia de su enfermedad, así como las presentes cuando se realizó la biopsia para IFD. Comprenden:

1.2.1.- TIPO de lesión.

Se valoran las siguientes opciones:

- . mácula eritematosa,
- . placa eritematoedematosa de superficie lisa,
- . placa eritematoedematosa de superficie descamativa,
- . lesión discoide,
- . lesión verrucosa,
- . lesión con patrón anular (en el LECS),
- . lesión con patrón psoriasiforme (en el LECS)

1.2.2.- DISTRIBUCION de las lesiones.:

- . Localizada: si las lesiones se limitan a cabeza/cuello o tronco o extremidades superiores o extremidades inferiores,
- . Diseminada: si las lesiones incluyen dos o más de las citadas localizaciones.

1.3.- OTRAS MANIFESTACIONES CUTANEO-MUCOSAS.

Se valoran los siguientes parámetros, tanto en el momento de hacer la biopsia para IFD como en algún momento de la evolución de la enfermedad:

1.3.1.- AFECTACION DE MUCOSAS: se incluyen lesiones clínicamente sugestivas de LE con/sin confirmación histológica.

1.3.2.- FOTOSENSIBILIDAD: respuesta anormal a la luz solar que puede dar lugar a la inducción de lesiones y/o quemadura solar anormal ²⁰³.

1.3.3.- VASCULITIS NECROTIZANTE CUTANEA: clínica cutánea sugestiva con confirmación histológica, debiendo ésta incluir la presencia de necrosis fibrinoide en la pared de los vasos.

1.4.- CLINICA EXTRACUTANEA.

En algún momento de la evolución de la enfermedad, así como en el momento de realizar la biopsia para IFD. Se incluyen los siguientes parámetros y criterios de inclusión:

1.4.1.- SINDROME CONSTITUCIONAL: al menos tres de: fiebre, pérdida de peso, astenia y anorexia, con correlación de otros signos de actividad lúpica y descartando otras causas.

1.4.2.- ARTRITIS: artritis no erosiva, afectando dos o más articulaciones periféricas, caracterizadas por tumefacción o derrame (criterio de la ARA, 1982) ²⁰².

1.4.3.- FENOMENO DE RAYNAUD: palidez y frialdad paroxística de extremidades, precipitada por el frío, con frecuencia seguida de cianosis.

1.4.4.- ALTERACION RENAL: se distingue:

1.4.4.1.- Alteración clínica renal: proteinuria persistente mayor de 0.5 gramos/día o más de tres cruces si no se cuantifica, o bien cilindros celulares que pueden ser de hematies, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos, o bien aclaramiento de creatinina menor de 80 ml./minuto, o bien creatinina sérica mayor de 1.4 mgr./dl, en al menos dos determinaciones consecutivas (ampliación de criterio de la ARA, 1982) ²⁰².

1.4.4.2.- Biopsia renal: en los casos en que se realiza biopsia renal, se reseña el resultado histológico del daño renal.

1.4.5.- SEROSITIS: historia sugestiva de dolor pleurítico o roce auscultado o evidencia de derrame pleural (pleuritis), o bien pericarditis documentada por ECG o roce o evidencia de derrame pericárdico (pericarditis) (criterio de la ARA, 1982) ²⁰².

1.4.6.- ALTERACION NEUROPSIQUIATRICA: convulsiones en ausencia de drogas o alteraciones metabólicas conocidas como uremia, cetoacidosis o desequilibrios electrolíticos, o bien psicosis en ausencia de drogas o alteraciones metabólicas conocidas como uremia, cetoacidosis o desequilibrios electrolíticos (criterio de la ARA, 1982) ²⁰².

1.4.7.- ALTERACION PULMONAR: enfermedad pulmonar intersticial difusa con/sin fibrosis pulmonar, en ausencia de otras causas conocidas.

1.4.8.- TROMBOSIS VASCULAR: proceso trombótico y tromboembólico de vasos de gran calibre.

1.5.- NUMERO DE CRITERIOS DE LA ARA REVISADOS DE 1982 ²⁰².

1.6.- ACTIVIDAD CLINICA GLOBAL.

Se valora la actividad clínica global exclusivamente en el LES, en el momento en que se realiza la biopsia para IFD. Se incluyen: enfermedad renal activa (según criterio 1.4.4.1.), enfermedad cutánea activa, alteraciones neuropsiquiátricas (según ARA), serositis (según ARA), anemia (hemoglobina menor de 14 gr./dl. en el varón, menor de 12 gr./dl. en la mujer), leucopenia (menos de 4.000 leucocitos/mm³), trombocitopenia (menos de 100.000 plaquetas/mm³), artralgias o artritis, fiebre, elevación de la VSG, disminución de C3 o C4. Se distinguen:

- . LES ACTIVO: dos o más criterios de los citados, no atribuibles a otras causas.
- . LES INACTIVO: menos de dos criterios.

1.7.- TRATAMIENTO.

Se incluyen los datos referentes a la administración de medicamentos al menos en los 15 días previos a la realización de la biopsia para IFD. Se señala la dosis promedio diaria durante el máximo de los citados 15 días. Se valoran las siguientes opciones, teniendo en cuenta la posibilidad de terapias mixtas:

- . Prednisona vía sistémica
- . Citostáticos vía sistémica (Azatioprina o ciclofosfamida)
- . Difosfato de cloroquina vía oral
- . Corticoides tópicos
- . No tratamiento.

2.- DATOS ANALITICOS.

2.1.- DETERMINACIONES PROCEDENTES DEL LABORATORIO CENTRAL Y DE INMUNOLOGIA.

Se señalan los siguientes parámetros, valorando los resultados tanto a lo largo de la historia de la enfermedad como en el periodo en que se realiza la biopsia para IFD:

- . Sistemático de sangre: se considera "alteración hematológica" si: anemia hemolítica con reticulocitosis (anemia: hemoglobina menor de 14 gr./dl. en el varón y menor de 12 gr./dl. en la mujer) o leucopenia (menos de 4.000 leucocitos/mm³ en dos o más ocasiones) o linfopenia (menos de 1.500 linfocitos/mm³ en dos o más ocasiones) o trombocitopenia (menos de 100.000 plaquetas/mm³) en ausencia de fármacos responsables (criterio de la ARA, 1982) ²⁰²
- . Velocidad de Sedimentación a la primera hora (N: 0-15 mm)
- . Sistemático de orina y sedimento
- . Bioquímica sanguínea (SMAC-21)
- . Aclaramiento de creatinina (N: 100-190 ml./min. en varón; 100-160 ml./min. en mujer)
- . Proteinuria en orina de 24 horas (N: menor de 50 mg./24 horas)
- . Proteinograma (valores normales en gr./dl.: albúmina: 3.5-4.8, alfa-1: 0.1-0.5, alfa-2: 0.3-1.2, beta: 0.7-1.7, gamma: 0.7-1.7)
- . Cuantificación de Inmunoglobulinas: IgG (N: 800-1.600 mg./dl.), IgM (N: 70-210 mg./dl.), IgA (N: 100-280 mg./dl.)
- . Serología luética (RPR y Hemaglutinación pasiva)
- . Factor reumatoide (N: menor de 60 U.I./ml.)
- . C3 (N: 60-130 mg./dl.), C4 (N: 16-42 mg./dl.), CH50 (N: 150-250 U./ml.)
- . ANA (por IFI. En su mayoría el sustrato empleado ha sido hígado de rata)
- . Ac anti DNAn (por IFI. Sustrato: *Crithidia luciliae*)
- . Ac anti ENA (por inmunodifusión simple en agarosa y CIE. Sustrato: timo de conejo):
 - . Ac anti Sm
 - . Ac anti RNP
 - . Ac anti SS-B/La
 - . Ac anti SS-A/Ro (por CIE, con placenta humana como sustrato)
- . HLA A1, B8, DR2 y DR3.

2.2.- DETERMINACIONES PROCEDENTES DEL LABORATORIO DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA.

Simultáneamente a la realización de la biopsia cutánea para IFD, se procede a la extracción de 10 cc de sangre de 29 pacientes con LES, de la que se obtiene suero tras centrifugación, siendo éste almacenado en nevera de -70 grados C. Con ello se realiza la determinación de:

. ANA: se emplea la técnica standard de IFI con hígado de rata como sustrato. Se utilizan antisueros anti: polivalente (IgG+IgM+IgA), IgG, IgM, IgA, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Se determina el título del polivalente y de cada uno de los antisueros.

. Ac anti DNAn: se emplea igualmente la técnica standard de IFI, con *Crithidia Luciliae* como sustrato. Se utilizan antisueros anti: polivalente, IgG, IgM e IgA, determinando el título del polivalente y de cada antisuero.

Todo el proceso desde la centrifugación de la muestra sanguínea, la técnica e interpretación de los resultados ha sido llevada a cabo por el autor del presente trabajo, aportando así mayor uniformidad al estudio.

3.- ESTUDIO DE INMUNOFLOURESCENCIA DIRECTA.

3.1.- DATOS SOBRE LA BIOPSIA CUTANEA.

Se señalan los siguientes datos referentes a la biopsia cutánea:

3.1.1.- NUMERO de biopsias por enfermo.

3.1.2.- LOCALIZACION de la biopsia, destacando si se trata de piel lesional (en muchos de los casos, la pieza de biopsia es dividida para microscopía convencional y estudio de IFD, confirmando así la naturaleza lúpica de la lesión) o no lesional, y a su vez si se localiza en area expuesta al sol o no.

3.1.3.- TIPO de lesión biopsiada. Para los casos de piel lesional. Según los tipos valorados en el apartado 1.2.1.

3.1.4.- TIEMPO DE EVOLUCION de la lesión biopsiada (en meses. Para piel lesional)

3.1.5.- ACTIVIDAD CLINICA de las lesiones cutaneas cuando se realiza la biopsia. Se consigna:

- . BROTE : las lesiones cutaneas presentan signos inflamatorios y continuan saliendo lesiones nuevas.
- . ESTABLE: mantienen signos inflamatorios sin que salgan lesiones nuevas.
- . INVOLUCION: se van perdiendo los signos inflamatorios.

3.2.- PROCESAMIENTO DE LA PIEZA CUTANEA Y TECNICA DE INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA.

Se realiza biopsia cutanea elíptica bajo anestesia local con mepivacaína, siendo congelada inmediatamente con nitrógeno líquido y montada en medio de embebido Tissue-Tek O.C.T (Miles Research, Naperville,IL) para mantenerla congelada en nevera de - 70 grados centígrados. Se realizan cortes de 4-6 micras con criotomo-microtomo Lipshaw a - 20 grados C., dejados secar al aire al menos 30 minutos, para volver a introducirlos en la nevera a - 70 grados C. hasta el momento de realización de la técnica de IFD.

En este momento, se siguen los siguientes pasos:

- . secado al aire de los cortes almacenados en la nevera,
- . se aplican los antisueros conjugados con fluoresceína-isotiocianato (Grafico 3), dejándolos en incubación durante 30 minutos en cámara húmeda a temperatura ambiental,
- . tres lavados sucesivos de 10 minutos cada uno en solución a pH 7.2 (agua destilada + PBS) para eliminar el antisuero marcado que no se ha fijado,
- . secar bien nuevamente y observación inmediata de los resultados por medio de microscopio LEITZ DIALUX 20 con epi-iluminación Ploemopak 2.4 para fluorescencia.

Grafico 3.- Relación de antisueros marcados con fluoresceína-isotiocianato.

ANTISUERO ANTI	RELACION F/P	LABORATORIO
IgG humana (cadena gamma)	2.4-5.4	Kent
IgM humana (cadena mu)	3.6-5.9	Kent
IgA humana (cadena alfa)	2-4.6	Kent
IgD humana (cadena delta)	3.9	Kent
IgE humana (cadena epsilon)	3	Kent
C3 humano (B1c/B1a)	3.9-5.4	Kent
C4 humano (B1e)	3.5	Kent
C1q humano	2.9-7.5	Kent
Proactivador de C3 humano	3.8	Kent
Properdina humana	2.4-3.5	Kent
Fibrinógeno humano	2.7	Kent
IgG1 humana	4.2	Sigma
IgG2 humana	4	Sigma
IgG3 humana	4.2	Sigma
IgG4 humana	4.2	Sigma

3.3.- PARAMETROS DE FLUORESCENCIA.

La lectura de los resultados se llevó a cabo sin el conocimiento previo de los datos clínicos y analíticos de los pacientes. Se valoran los siguientes parámetros con sus respectivos criterios de inclusión:

3.3.1.- UNION DERMO-EPIDERMICA.

3.3.1.1.- POSITIVIDAD/NEGATIVIDAD:

. UNION DERMO-EPIDERMICA POSITIVA: depósito fluorescente en la UDE. La presencia de depósito limitada a los anejos no se considera como UDE (+). Se especifica si la positividad corresponde a inmunoglobulinas (Igs) exclusivamente o a Igs y/o factores del complemento o bien a Igs y/o factores del C y/o fibrinógeno (Igs/C/F).

. UNION DERMO-EPIDERMICA NEGATIVA: ausencia de depósito fluorescente en la UDE.

3.3.1.2.- NUMERO DE INMUNOGLOBULINAS O BIEN DE INMUNORREACTANTES (Igs, factores del C, fibrinógeno) depositados.

3.3.1.3.- COMPOSICION DE LOS INMUNORREACTANTES depositados.

3.3.1.4.- DISPOSICION DE LA BANDA.

. CONTINUA: el depósito fluorescente se observa en la totalidad o en la mayor parte de la UDE presente a lo largo del corte observado al microscopio.

. SEGMENTARIA: el depósito fluorescente es parcheado o focal incluyendo solo parte del recorrido de la UDE.

3.3.1.5.- PATRON DE LA BANDA:

. LINEAL GRUESO: banda ancha, homogénea, gruesa, sólida, bien definida.

. GRANULAR: banda constituida por abundantes gránulos agrupados. Se distinguen: granular fino (stipples) y granular grueso según el tamaño de los gránulos.

. SHAGGY: banda gruesa de aspecto deshilachado, afelpado.

3.3.1.6.- INTENSIDAD DE LA BANDA.

En base a criterios subjetivos se define con:

. una cruz (+)

. dos cruces (++)

. tres cruces (+++)

3.3.1.7.- GROSOR DE LA BANDA.

Por criterios subjetivos se define como:

. DELGADO

. MEDIANO

. GRUESO.

3.3.2.- VASOS DERMICOS.

3.3.2.1.- POSITIVIDAD/NEGATIVIDAD.

. VASOS POSITIVOS: depósitos fluorescentes en la pared de los vasos dérmicos.

. VASOS NEGATIVOS: ausencia de depósito

3.3.2.2.- COMPOSICION DE LOS INMUNORREACTANTES depositados.

3.3.2.3.- PATRON DEL DEPOSITO:

. HOMOGENEO: depósito bien definido, grueso, sólido y homogéneo.

. GRANULAR: depósito constituido por confluencia de abundantes gránulos.

. SHAGGY: depósito constituido por fibras de aspecto deshilachado o afelpado.

3.3.2.4.- LOCALIZACION DE LA FLUORESCENCIA EN EL VASO:

. SUBENDOTELIAL,

. PERIFERIA del vaso,

. TODO EL GROSOR de la pared del vaso.

3.3.2.5.- LOCALIZACION DE LOS VASOS FLUORESCENTES EN LA DERMIS:

. DERMIS SUPERFICIAL,

. DERMIS MEDIA-PROFUNDA,

. AMBAS LOCALIZACIONES.

La totalidad del procesado de la biopsia cutánea, realización de la técnica de IFD y la interpretación de los resultados ha sido llevada a cabo por el autor de este trabajo, aportando así la mayor uniformidad al estudio.

4.- ESTUDIO ESTADISTICO.

En el análisis estadístico se han utilizado diferentes técnicas, según la hipótesis correspondiente. Para el estudio de la relación entre dos variables cualitativas se ha empleado el test del X^2 , en el caso particular de que ambas fuesen dicotómicas se utiliza el test exacto de Fisher. Para la comparación de dos subpoblaciones respecto de una variable cuantitativa se ha empleado el test de la U de Mann-Withney, y cuando las subpoblaciones eran más de dos, usamos el test de Krauskal-Wallis. La relación lineal entre variables cuantitativas ha sido estudiada mediante regresión lineal simple usando el test de Spearman para medir la correlación. Finalmente, hemos rechazado las hipótesis nulas cuando su probabilidad de ocurrencia ha sido menor de 0.05 ($p < 0.05$), aunque valores cercanos a este umbral se han considerado en la discusión. Los análisis se han realizado en la Unidad de Metodología de la Investigación Clínica del Hospital de la Princesa mediante el paquete SAS v6.7 (SAS Corporation).

RESULTADOS.

LUPUS ERITEMATOSO EXCLUSIVAMENTE CUTANEO (LEEC)

Se estudian 92 biopsias cutáneas, tomadas desde Marzo-1988 a Junio-1990, pertenecientes a 67 pacientes diagnosticados de LEEC, procedentes todos ellos del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario "12 de Octubre" de Madrid.

1.- RESULTADOS CLINICOS Y ANALITICOS DE LOS PACIENTES.

1.1.- SEXO.

. Mujeres: 38. Hombres: 29. Relación M/H: 1.3/1.

1.2.- EDAD EN QUE SE REALIZA POR PRIMERA VEZ EL DIAGNOSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO.

. Media: 36.98 años. Rango: 12-73.

1.3.- EDAD EN QUE SE REALIZA LA INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA.

. Media: 37.70 años. Rango: 12-73.

1.4.- TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL INICIO DE LA ENFERMEDAD HASTA QUE SE REALIZA LA INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA.

. Media: 48.74 meses. Rango: 1-480.

1.5.- CLINICA CUTANEA ESPECIFICA DE LUPUS ERITEMATOSO (en algún momento a lo largo de la historia de su enfermedad).

. 1.5.1.- TIPO DE LESION:

. Discoide (D)	27	pacientes
. Placa erit.-edematosa superf. lisa (PI)	22	"
. Placa erit.-edem. superf. descamativa (Pd)	10	"
. Mácula eritematosa (M)	2	"
. Placa verrucosa (Ve)	2	"
. D + PI	2	"
. D + Pd	2	"

2.- RESULTADOS SOBRE LAS BIOPSIAS CUTANEAS EN LAS QUE SE REALIZA LA INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA.

2.1.- NUMERO DE BIOPSIAS POR PACIENTE.

- . Con 1 biopsia: 43 pacientes
- . Con 2 " : 23 " (piel L + NL)
- . Con 3 " : 1 " (piel Le + Lne + NL)

En aquellos casos donde se realiza más de una biopsia, se llevan a cabo simultáneamente.

2.2.- LOCALIZACION DE LAS BIOPSIAS (Grafico 1)

- . Piel lesional expuesta (Le): 59 biopsias
 - . Areas expuestas de cabeza:49
 - . Cuello: 4
 - . Dorso manos-dedos: 5
 - . Dorso antebrazo: 1
- . Piel lesional no expuesta (Lne): 8 biopsias
 - . Tronco posterior: 6
 - . Hombro: 1
 - . Muslo: 1
- . Piel no lesional expuesta (NLe): 23 biopsias
 - . Dorso antebrazo: 23
- . Piel no lesional no expuesta (NLne): 2 biopsias
 - . Nalga: 2

Total Le + Lne: 67 biopsias.

Total NLe + NLne: 25 biopsias.

2.3.- TIPO DE LESION BIOPSIADA (piel lesional).

	<u>Le</u>	<u>Lne</u>	<u>Le+Lne</u>	
Discoide	27	1	28	biopsias
Placa erit.-edem. superficie lisa	19	4	23	"
Placa erit.-edem. superf. descamat	9	3	12	"
Mácula eritematosa	2	0	2	"
Placa verrucosa	2	0	2	"

2.4.- TIEMPO DE EVOLUCION DE LA LESION BIOPSIADA (piel lesional).

- . Piel Le: media: 15.55 meses. Rango: 1-96 meses.
- . Piel Lne: media: 12.87 meses. Rango: 1-48 meses.
- . **Piel Le+Lne:** media: 15.23 meses. Rango: 1-96 meses.

2.5.- RELACION TIPO DE LESION-TIEMPO DE EVOLUCION (meses).

	D	Pd	Pl	M	Ve
< 1 m.	1/28 (3.57%)	1/12 (8.33%)	4/23 (17.39%)	1/2	-
1.1-3 m.	4/28 (14.28%)	5/12 (41.66%)	7/23 (30.43%)	-	-
3.1-6 m.	5/28 (17.85%)	-	5/23 (21.73%)	-	1/2
6.1-12 m.	6/28 (21.42%)	3/12 (25%)	3/23 (13.04%)	1/2	-
> 12 m.	12/28 (42.85%)	3/12 (25%)	4/23 (17.39%)	-	1/2
\bar{x} (meses)	23.57	8.04	8.80		

Aplicando el método estadístico a la relación tipo de lesión-tiempo de evolución de la lesión biopsiada, podemos observar los datos siguientes:

- . Discoide: media: 23.53 meses; mediana:1.5; D.standard: 24.50.
- . Pd: media: 8.04 meses; mediana: 5; D.standard: 7.81.
- . Pl: media: 8.84 meses; mediana: 4; D.standard: 13.01.

y al relacionar unos u otros tipos de lesiones:

- . D - Pd - Pl: F: 5.07; p: **0.009.**
- . D - Pd: t: 2.13; p: **0.03.**
- . D - Pl: t: 2.58; p: **0.01.**
- . Pd - Pl: t: 0.19; p: 0.84.

2.6.- ACTIVIDAD CLINICA DE LAS LESIONES CUTANEAS.

Referido al número de biopsias:

	Brote	Estable	Involución
Le	21	38	0
Lne	5	3	0
Ln+ne	26	41	0
NLe	8	15	0
NLne	0	2	0
NLe+ne	8	17	0

2.7.- RELACION TIPO DE LESION-ACTIVIDAD CLINICA CUTANEA DE LA LESION BIOPSIADA.

	D	Pd	PI	M	Ve
Brote	5/28 (17.85%)	5/12 (41.66%)	15/23 (65.21%)	1/2	-
Estable	23/28 (82.14%)	7/12 (58.33%)	8/23 (34.78%)	1/2	2/2

2.8.- TRATAMIENTO (en los 15 días previos a la biopsia cutanea).

Referido al número de biopsias:

	P	Ct	Cq	Ct+Cq	P+Ct+Cq	P+Cq	P+Ct	No trat.
Le	2	3	1	2	3	0	1	47
Lne	0	2	0	0	0	0	0	6
NLe	2	0	0	0	0	0	0	21
NLne	0	0	0	0	0	1	0	1
Total				17				75

P: prednisona 10-30 mg/día v.o.; Ct: citostáticos (azatioprina 50 mg/día v.o.); Cq: corticoides tópicos; Cq: difosfato de cloroquina 250 mg/día v.o.

3.- RESULTADOS DEL ESTUDIO DE INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA A NIVEL DE LA UNION DERMO-EPIDERMICA.

3.1.- FRECUENCIA DE DEPOSITOS (Grafico 2).

Referido a biopsias con UDE (+) respecto al total de biopsias:

	Igs	Igs/C	Igs/C/F
Le	35/59 (59.32%)	43/59 (72.88%)	51/59 (86.44%)
Lne	4/8 (50%)	6/8 (75%)	7/8 (87.50%)
Ln+ne	39/67 (58.20%)	49/67 (73.13%)	58/67 (86.56%)
NLe	6/23 (26.08%)	7/23 (30.43%)	7/23 (30.43%)
NLne	0/2	0/2	0/2
NLe+ne	6/25 (24%)	7/25 (28%)	7/25 (28%)

Igs: inmunoglobulinas; Igs/C: inmunoglobulinas y/o factores del complemento; Igs/C/F: inmunoglob. y/o fact. del complemento y/o fibrinógeno

3.2.- NUMERO DE INMUNOGLOBULINAS / INMUNORREACTANTES DEPOSITADOS.

Referido a biopsias con UDE (+):

*.- Valorando el número de Igs:

	1	2	3	4	5	6	7	8	\bar{x}
Le	17	10	7	1					1.77
Lne	1	3	0	0					1.75
Le+ne	18	13	7	1					1.76 t: 2.21
NLe	6	0	0	0					1 p: 0.03

*.- Valorando el número de Igs/C:

	1	2	3	4	5	6	7	8	\bar{x}	
Le	6	9	6	10	4	5	2	1	3.58	
Lne	2	0	1	1	2	0	0	0	3.16	
Le+ne	8	9	7	11	6	5	2	1	3.53	t: 2.13
NLe	3	1	3	0	0	0	0	0	2	p: 0.03

*.- Valorando el número de Igs/C/F:

	1	2	3	4	5	6	7	8	\bar{x}	
Le	11	5	7	9	8	4	4	3	3.80	
Lne	1	2	1	0	1	2	0	0	3.57	
Le+ne	12	7	8	9	9	6	4	3	3.77	t: 2.16
NLe	3	1	3	0	0	0	0	0	2	p: 0.03

NLne: no representada pues ninguno de los casos tenía UDE(+).

3.3.- COMPOSICION DEL DEPOSITO (Grafico 3).

3.3.1.- GLOBAL (incluyendo piel Le, Lne y NLe).

Referido al número de biopsias con UDE (+) para cada inmunorreactante, respecto al total en que se ha empleado:

- . IgG: 26/92 (28.26%) . C3: 52/92 (56.52%)
- . IgM: 35/92 (38.04%) . C4: 26/92 (28.26%)
- . IgA: 13/92 (14.13%) . C1q: 11/92 (11.95%)
- . IgD: 0/65 . C3pa: 1/59 (1.69%)
- . IgE: 1/65 (1.53%) . Prop.: 22/92 (23.91%)
- . Fibr.: 46/92 (50%)

3.3.2.- SEGUN LA LOCALIZACION.

Referido al número de biopsias con UDE (+) para cada inmunorreactante:

	G	M	A	GM	GA	MA	GMA	E	C3	C4	C1q	C3pa	P	F
Le	6	11	0	6	1	3	8	1	41	20	11	1	19	40
Lne	1	0	0	3	0	0	0	0	6	4	0	0	2	6
Le+ne	7	11	0	9	1	3	8	1	47	24	11	1	21	46*
NLe	1	4	1	0	0	0	0	0	5	2	0	0	1	0

NLe: no representada pues ninguno de los casos tenía UDE(+).

*: fibrinógeno como único inmunorreactante depositado en 8 biopsias de Le y 1 de Lne.

La relación de porcentajes de positividad de los inmunorreactantes respecto a los casos positivos para Inmunoglobulinas y/o factores del complemento y/o fibrinógeno (Ig/C/F) exclusivamente, es la siguiente:

	IgG	IgM	IgA	C3	C4	C1q	Prop	Fibr
Le+ne (n:58)	43.10%	53.44%	20.60%	81.03%	41.37%	18.96%	36.20%	79.31%
NLe+ne (n:7)	14.20%	57.14%	14.20%	71.42%	28.57%	0	14.2%	0

Aplicando el método estadístico para relacionar las diferencias en la composición de la banda entre piel L y NL, podemos observar lo siguiente:

- . IgG+/- con piel L/NL :X²: 2.16; p: 0.14.
- . IgM+/- " :X²: 0.03; p: 0.85.
- . IgA+/- " :X²: 0.16; p: 0.68.
- . C3+/- " :X²: 0.36; p: 0.54.
- . C4+/- " :X²: 0.43; p: 0.51.
- . C1q+/- " :X²: 1.57; p: 0.20.
- . Prop+/- " :X²: 1.34; p: 0.24.
- . Fibr.+/- " :X²: 18.70; p < 0.0001.

3.4.- DISPOSICION DE LA BANDA (Grafico 4).

Referido al número de biopsias con UDE (+) para cada inmunorreactante:

	Le		Lne		Le+ne		NLe	
	C	S	C	S	C	S	C	S
IgG	11	11	0	3	11	14	0	1
IgM	11	18	0	2	11	20	1	3
IgA	5	7	0	0	5	7	1	0
IgE	1	0	0	0	1	0	0	0
C3	18	24	1	4	19	28	3	2
C4	7	14	0	3	7	17	2	0
C1q	4	7	0	0	4	7	0	0
C3pa	0	1	0	0	0	1	0	0
P	7	12	0	2	7	14	1	0
F	12	29	1	4	13	33	0	0

C: continuo; S: segmentario.

NLe: no representada pues ninguno de los casos tenía UDE(+).

La relación entre la disposición de la banda en cada biopsia respecto a la localización de ésta (L, NL), considerando simultáneamente las Igs/C, lógicamente referida a los casos con UDE (+), es la siguiente:

	Continuo	Segmentario	Cont.+Sgtario
Le	11	25	8
Lne	1	4	0
Le+ne	12 (24.48%)	29 (59.18%)	8 (16.32%)
NLe	2 (28.57%)	4 (57.14%)	1 (14.28%)

3.5.- PATRON DE FLUORESCENCIA DE LA BANDA (Grafico 5).

Referido al número de biopsias con UDE (+) para cada inmunorreactante:

	Le					Lne					Le+ne				
	Lg	G	G		S	Lg	G	G		S	Lg	G	G		S
			Gg	Gf				Gg	Gf				Gg	Gf	
IgG	2	18	17	1	1	0	3	2	1	1	2	21	19	2	2
IgM	0	26	21	5	2	0	2	2	0	1	0	28	23	5	3
IgA	1	9	7	2	2	0	0	0	0	0	1	9	7	2	2
IgE	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
C3	1	35	28	7	5	0	4	2	2	2	1	39	30	9	7
C4	1	18	18	0	1	0	3	1	2	1	1	21	19	2	2
C1q	1	9	9	0	1	0	0	0	0	0	1	9	9	0	1
C3pa	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
P	1	17	13	4	1	0	1	1	0	1	1	18	14	4	2
F	37	0	0	0	3	6	0	0	0	0	43	0	0	0	3

	NLe				
	Lg	G	G		S
			Gg	Gf	
IgG	0	1	0	1	0
IgM	0	3	0	3	1
IgA	0	1	0	1	0
IgE	0	0	0	0	0
C3	0	5	0	5	0
C4	0	2	0	2	0
C1q	0	0	0	0	0
C3pa	0	0	0	0	0
P	0	1	0	1	0
F	0	0	0	0	0

La relación del número de biopsias con UDE (+) según la localización de la biopsia, es la siguiente:

3.5.1.- Valorando el depósito de Igs/C:

	Lg solo	G solo	S solo	G+Lg	Lg+S	G+S	G+S+Lg
Le	0	37	2	2	0	2	1
Lne	0	3	2	0	0	0	0
Le+ne	0	41	4	2	0	2	1
NLe	0	6	1	0	0	0	0

3.5.2.- Valorando el depósito de Igs/C/F:

	Lg solo	G solo	S solo	G+Lg	Lg+S	G+S	G+S+Lg
Le	5 *	9	3	31	2	1	2
Lne	1 *	1	0	1	2	0	0
Le+ne	6 *	10	3	32	4	1	2
NLe	0	6	1	0	0	0	0

* en todos ellos, el único inmunorreactante depositado es el fibrinógeno.

3.6.- INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA DE LA BANDA (Grafico 6).

Referido al número de biopsias con UDE (+) para cada inmunorreactante:

	Le			Lne			Le+ne			NLe		
	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++
IgG	2	7	12	1	1	2	3	8	14	1	0	0
IgM	14	11	3	1	1	1	15	12	4	4	0	0
IgA	6	4	2	0	0	0	6	4	2	1	0	0
IgE	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
C3	15	15	11	1	3	2	16	18	13	5	0	0
C4	13	7	0	4	0	0	17	7	0	2	0	0
C1q	3	6	2	0	0	0	3	6	2	0	0	0
C3pa	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
P	9	6	4	1	0	1	10	6	5	1	0	0
F	6	11	23	0	3	3	6	14	26	0	0	0

Contando con todos los inmunorreactantes, a excepción del fibrinógeno, la relación +/++/+++ según la localización es la siguiente:

. Piel L : 71/62/40 inmunorreactantes. Relación: 1.77/1.55/1.
 . Piel NL: 14/0/0 " " 14/0/0.

La relación del número de biopsias con UDE (+) según la localización de la biopsia es la siguiente:

3.6.1.- Valorando exclusivamente el depósito de Igs/C:

	+	++	+++	+/++	+/+++	++/+++	+/++/+++
Le	14	4	3	9	2	3	8
Lne	1	2	0	1	2	0	0
Le+ne	15	6	3	10	4	3	8
NLe	7	0	0	0	0	0	0

3.6.2.- Valorando el depósito de Igs/C/F:

	+	++	+++	+/++	+/+++	++/+++	+/++/+++
Le	9	6	4	7	7	6	13
Lne	1	2	1	0	1	0	1
Le+ne	10	8	5	7	8	6	14
NLe	7	0	0	0	0	0	0

3.7.- GROSOR DE LA BANDA (Grafico 7).

Referido al número de biopsias con UDE (+) para cada inmunorreactante:

	Le			Lne			Le+ne			NLe		
	D	M	G	D	M	G	D	M	G	D	M	G
IgG	6	8	7	1	1	2	7	9	9	1	0	0
IgM	17	7	4	1	0	2	18	7	6	4	0	0
IgA	6	5	1	0	0	0	6	5	1	1	0	0
IgE	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
C3	23	11	7	1	3	2	24	14	9	5	0	0
C4	11	5	3	2	0	2	13	5	5	2	0	0
C1q	7	3	2	0	0	0	7	3	2	0	0	0
C3pa	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
P	10	6	3	0	0	2	10	6	5	1	0	0
F	13	12	15	1	3	2	14	15	17	0	0	0

D: delgado; M: mediano; G: grueso.

Contando con todos los inmunorreactantes, a excepción del fibrinógeno, la relación D/M/G es la siguiente:

. Piel L : 86/49/38 inmunorreactantes. Relación: 2.26/1.28/1.

. Piel NL: 14/0/0 " " : 14/0/0.

La relación del número de biopsias con UDE (+) según la localización de la biopsia es la siguiente:

3.7.1.- Valorando el depósito de Igs/C:

	D solo	M solo	G solo	DM	DG	MG	DMG
Le	22	6	4	6	1	1	3
Lne	1	2	2	1	0	0	0
Le+ne	23	8	6	7	1	1	3
NLe	7	0	0	0	0	0	0

3.7.2.- Valorando el depósito de Igs/C/F:

	D solo	M solo	G solo	DM	DG	MG	DMG
Le	19	6	5	9	3	3	6
Lne	2	2	2	1	0	0	0
Le+ne	21	8	7	10	3	3	6
NLe	7	0	0	0	0	0	0

3.8.- SUBTIPOS DE IgG.

Se emplean antisueros anti IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 en 11 biopsias de piel lesional expuesta, pertenecientes a 11 pacientes en los que la IgG (cadena gamma) había sido previamente positiva. Los resultados referidos al número de biopsias, en relación con UDE+/-, disposición, patrón, intensidad y grosor de la banda son los siguientes:

	IgG polivalente	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
UDE(+)/total	11/11	3/11	7/11	5/11	2/11
Continua	6	2	4	4	2
Sgtaria	5	1	2	1	0
Lineal g.	1	0	0	0	0
Granular	10	1	5	4	1
Shaggy	0	2	2	1	1
+	1	1	5	2	1
++	3	1	1	1	1
+++	7	1	1	2	0
Delgado	3	1	4	1	1
Mediano	3	1	2	2	1
Grueso	5	1	1	2	0

3.9.- RELACION ANA \geq 1/40 - UNION DERMOEPIDERMICA +/-.

Referido al número de biopsias en pacientes con/sin ANA \geq 1/40 que tenían UDE (+) respecto al total de biopsias de pacientes con/sin ANA \geq 1/40:

3.9.1.- Valorando exclusivamente el depósito de Igs.:

	<u>\geq 1/40</u>	<u>< 1/40</u>	
Le+ne	12/13 (92.30%)	27/54 (50%)	χ^2 : 7.59; p: 0.005
NLe+ne	2/4 (50%)	4/21 (19.04%)	t: 1.32; p: 0.19

3.9.2.- Valorando el depósito de Igs/C:

	<u>\geq 1/40</u>	<u>< 1/40</u>	
Le+ne	13/13 (100%)	36/54 (66.60%)	χ^2 : 5.83; p: 0.01
NLe+ne	2/4 (50%)	5/21 (23.80%)	t: 1.05; p: 0.30

3.10.- RELACION DISMINUCION DEL COMPLEMENTO - UNION DERMOEPIDERMICA +/-.

Referido al número de biopsias en pacientes con/sin disminución del C3 y/o C4 y/o CH50 que tenían UDE (+) respecto al total de biopsias de pacientes con/sin disminución del C3 y/o C4 y/o CH50:

3.10.1.- Valorando exclusivamente el depósito de Igs:

	<u>C3/C4/CH50</u>	<u>Complemento N.</u>	
Le+ne	7/8 (87.50%)	32/59 (54.23%)	χ^2 : 3.15; p: 0.07
NLe+ne	1/2 (50%)	5/23 (21.73%)	t: 0.87; p: 0.39

3.10.2.- Valorando el depósito de Igs/C:

	<u>C3/C4/CH50</u>	<u>Complemento N.</u>	
Le+ne	8/8 (100%)	41/59 (69.49%)	χ^2 : 3.28; p: 0.06
NLe+ne	2/2 (100%)	5/23 (21.73%)	t: 2.57; p: 0.01

3.11.- RELACION TIPO DE LESION - UNION DERMOEPIDERMICA +/-
(Grafico 8)

Referido al número de biopsias con UDE (+) respecto al total, considerando por una parte el depósito de Igs o bien el de Igs/C, en piel lesional:

	D		Pd		PI		M		Ve	
	Ig	Ig/C	Ig	Ig/C	Ig	Ig/C	Ig	Ig/C	Ig	Ig/C
Le	24/27	26/27	4/9	6/9	6/19	10/19	1/2	1/2	0/2	0/2
Lne	1/1	1/1	1/3	2/3	2/4	3/4	-	-	-	-
Le+Lne	25/28	27/28	5/12	8/12	8/23	13/23	1/2	1/2	0/2	0/2
%	89.28%	96.42%	41.66%	66.66%	34.78%	56.52%				

Aplicando el método estadístico:

. 3.11.1.- Valorando exclusivamente el depósito de Igs.:

- . D/Pd/PI - UDE +/- : χ^2 : 17.82; p: 0.0001.
- . D/Pd " : χ^2 : 7.77 ; p: 0.005.
- . D/PI " : χ^2 : 17.82; p: 0.0001.
- . Pd/PI " : χ^2 : 0.00 ; p: 0.97.

. 3.11.2.- Valorando el depósito de Igs/C:

- . D/Pd/PI - UDE (+) : χ^2 : 11.82; p: 0.002.
- . D/Pd " : χ^2 : 4.35 ; p: 0.03.
- . D/PI " : χ^2 : 11.82; p: 0.002.
- . Pd/PI " : χ^2 : 0.04 ; p: 0.82.

3.12.- RELACION TIPO DE LESION - NUMERO DE INMUNORREACTANTES DEPOSITADOS EN LA UNION DERMOEPIDERMICA.

Referido lógicamente a los casos con UDE (+) en piel L, valorando el depósito de Igs/C/F, podemos observar lo siguiente:

- . D: media: 4.62 inmunorreact.; mediana: 5; D.standard: 1.84.
- . Pd: media: 3.63 " ; mediana: 3; D.standard: 2.37.
- . Pl: media: 2.87 " ; mediana: 2; D.standard: 1.89.

con la relación siguiente entre ellos:

- . D - Pd - Pl: F: 4.21; p: **0.02**.
- . D - Pd: t: 1.39; p: 0.17.
- . D - Pl: t: 3.01; p: **0.004**.
- . Pd - Pl: t: 0.92; p: 0.36.

3.13.- RELACION DISTRIBUCION DE LAS LESIONES CUTANEAS - UNION DERMOEPIDERMICA +/-.

Referido al número de biopsias con UDE (+) respecto al total, considerando independientemente el depósito de Igs o Igs/C o Igs/C/F:

	Le		Lne		Le+ne	
	D	L	D	L	D	L
Ig	10/16 (62.50%)	25/43 (58.13%)	4/7 (57.14%)	0/1	14/23 (60.86%)	25/44 (56.81%)
Ig/C	14/16 (87.50%)	29/43 (67.44%)	6/7 (85.71%)	0/1	20/23 (86.95%)	29/44 (65.90%)
Ig/C/F	15/16 (93.75%)	36/43 (83.72%)	7/7 (100%)	0/1	22/23 (95.65%)	36/44 (81.81%)

D: LE cutaneo diseminado; L: LE cutaneo localizado.

Aplicando el método estadístico en los casos de piel L:

- . Valorando el depósito de Igs: D/L - UDE +/-: X^2 : 0.10; p: 0.75.
- . Valorando el depósito de Igs/C: D/L - UDE +/-: X^2 : 3.35; p: 0.06.
- . Valorando el depósito de Igs/C/F:D/L- UDE +/-: X^2 : 2.44; p: 0.11.

3.14.- RELACION TIEMPO DE EVOLUCION DE LA LESION BIOPSIADA (meses) - UNION DERMOEPIDERMICA +/-.

Referido al número de biopsias con UDE (+) respecto al total, considerando independientemente el depósito de Igs o Igs/C, en piel L:

	< 1		1.1 - 3		3.1 - 6		6.1 - 12		> 12	
	Ig	Ig/C	Ig	Ig/C	Ig	Ig/C	Ig	Ig/C	Ig	Ig/C
Le	2/5	3/5	7/14	12/14	8/10	9/10	6/12	7/12	12/18	12/18
Lne	1/2	1/2	1/2	2/2	1/1	1/1	0/1	1/1	1/2	1/2
Le+Lne	3/7	4/7	8/16	14/16	9/11	10/11	6/13	8/13	13/20	13/20
%	42.85	57.14	50	87.50	81.81	90.90	46.15	61.53	65	65

Aplicando el método estadístico:

3.14.1.- Valorando exclusivamente el depósito de Igs:

- . UDE (+): media: 17.30 meses; mediana: 7; D.standard: 21.69.
- . UDE (-): media: 12.06 meses; mediana: 4; D.standard: 16.17.
- . UDE (+) - UDE (-): t: 1.03; p: 0.30.

3.14.2.- Valorando el depósito de Igs/C:

- . UDE (+): media: 14.57 meses; mediana: 5; D.standard: 20.04.
- . UDE (-): media: 17.30 meses; mediana: 7; D.standard: 19.15.
- . UDE (+) - UDE (-): t: 0.46; p: 0.64.

3.15.- RELACION ACTIVIDAD CLINICA DE LAS LESIONES CUTANEAS - UNION DERMOEPIDERMICA +/-.

Referido al número de biopsias con UDE (+) respecto al total, considerando exclusivamente el depósito de Igs/C:

	Brote	Estable	
Le	17/21	26/38	
Lne	4/5	2/3	
Le+Lne	21/26 (80.76%)	28/41 (68.29%)	X²: 1.24; p: 0.26.
NLe	4/8	3/15	
NLne	-	0/2	
NLe+NLne	4/8 (50%)	3/17 (17.64%)	X²: 1.71; p: 0.10

3.16.- RELACION TRATAMIENTO - UNION DERMOEPIDERMICA +/-.

Referido al número de biopsias con UDE (+) respecto al total, a nivel de piel L, considerando el depósito de Igs/C (no se incluye piel NL pues tan solo se tomaron tres biopsias en esta localización cuando se aplicaba algún tipo de tratamiento):

	Tratamiento (todas sus variedades)	Prednisona vo con/sin azatioprina vo	No tratamiento
Le+Lne	10/14 (71.42%)	4/6 (66.66%)	38/53 (71.69%)

Aplicando el método estadístico:

- . Tratamiento/no tratamiento - UDE +/-: X²: 0; p:0.98.
- . Predni y/o azat./no tratamiento - UDE +/-: X²: 0.06; p: 0.79.

4.- RESULTADOS DEL ESTUDIO DE INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA A NIVEL DE LOS VASOS DERMICOS.

4.1.- FRECUENCIA DE DEPOSITOS (Grafico 9).

Referido al número de biopsias con vasos (+) respecto al total de biopsias, considerando independientemente el depósito de Igs o de Igs/C o de Igs/C/F:

	Igs	Igs/C	Igs/C/F
Ln	7/59 (11.86%)	10/59 (16.94%)	15/59 (25.42%)
Lne	0/8	1/8 (12.50%)	1/8 (12.50%)
Ln+ne	7/67 (10.44%)	11/67 (16.41%)	16/67 (23.88%)
NLe+ne	0/25	0/25	0/25

Igs: inmunoglobulinas; Igs/C: inmunoglob. y/o fact. del complemento;

Igs/C/F: inmunoglob. y/o fact. complemento y/o fibrinógeno.

4.2.- COMPOSICION DEL DEPOSITO (Grafico 10).

Referido al número de biopsias con vasos (+) para cada inmunorreactante:

	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE	C3	C4	C1q	C3pa	Prop.	Fibr.
Le	1	7	1	0	0	5	1	4	0	2	9
Lne	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
Le+ne	1	7	1	0	0	5	2	5	0	2	10
NLe+ne	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T	1/92	7/92	1/92	0/65	0/65	5/92	2/92	5/92	0/59	2/92	10/92
T(+)	1/16	7/16	1/16	0/14	0/14	5/16	2/16	5/16	0/13	2/16	10/16
%	6.25	43.75	6.25			31.25	12.5	31.25		12.5	62.50

T: total de casos (+) respecto al total de biopsias en que se ha empleado cada antisuero.

T(+): total y porcentaje de casos (+) respecto al total de biopsias con vasos (+) (valorando el depósito de Igs/C/F)

4.3.- PATRON DE FLUORESCENCIA DEL DEPOSITO.

Referido al número de biopsias con vasos (+) para cada inmunorreactante:

	Le+ne		
	Granular	Shaggy	Homogeneo
IgG	1	0	0
IgM	6	0	1
IgA	1	0	0
C3	4	0	1
C4	2	0	0
C1q	5	0	0
P	1	0	1
F	1	0	9

La relación de patrones, de manera global, referido o bien al depósito de Igs/C o de Igs/C/F en piel L, en los casos con vasos (+), es la siguiente:

	Granular solo	Homogeneo solo	Gran.+ Homogeneo
Le+ne (Igs/C)	10	1	0
Le+ne (Igs/C/F)	7	6	3 *

* en los tres casos con patrón mixto, el homogéneo correspondía al fibrinógeno.

4.4.- LOCALIZACION DE LA FLUORESCENCIA EN EL VASO.

En la totalidad de los casos positivos (16/16), el depósito se localizaba incluyendo todo el grosor de la pared del vaso.

4.5.- LOCALIZACION DE LOS VASOS FLUORESCENTES EN LA DERMIS.

Referido al número de biopsias con vasos (+) en piel L:

. Dermis superficial:	10
. Dermis media-profunda:	1
. Dermis superf. y media-prof.:	5

4.6.- RELACION TIPO DE LESION - VASOS +/-.

Referido al número de biopsias con vasos (+), valorando el depósito de Igs/C/F en piel L, en relación al número total de biopsias de cada determinado tipo de lesión:

	<u>D</u>	<u>Pd</u>	<u>PI</u>	<u>M</u>	<u>Ve</u>
Vasos(+)	9/28	2/12	4/23	1/2	0/2
	(32.14%)	(16.66%)	(17.39%)		

Aplicando el método estadístico:

. D/Pd/PI - Vasos +/-: $X^2: 1.93; p:0.38.$

4.7.- RELACION ACTIVIDAD CLINICA DE LESION BIOPSIADA-VASOS +/-

Referido al número de biopsias con vasos (+), valorando el depósito de Igs/C/F en piel L, en relación al número total de biopsias en cada situación de actividad clínica:

	<u>Brote</u>	<u>Estable</u>	
Vasos (+)	8/26 (30.76%)	8/41 (19.51%)	$X^2: 1.09; p: 0.29.$

4.8.- RELACION ANA \geq 1/40 - VASOS +/-.

Referido al número de biopsias en pacientes con ANA \geq 1/40 que tenían vasos (+), valorando el depósito de Igs/C/F en piel L, respecto al total con ANA \geq 1/40 o bien ANA $<$ 1/40:

	<u>ANA \geq 1/40</u>	<u>ANA $<$ 1/40</u>	
Vasos (+)	8/13 (61.53%)	8/54 (14.81%)	$X^2: 12.39; p: 0.0004.$

4.9.- RELACION TRATAMIENTO - VASOS +/-.

Referido al número de biopsias con vasos (+), valorando el depósito de Igs/C/F en piel L, respecto al total que se habían recogido bajo tratamiento (cualquiera de sus modalidades) o sin él:

	<u>Tratamiento</u>	<u>No tratamiento</u>	
Vasos (+)	2/14 (14.28%)	14/53 (26.41%)	X ² : 0.88; p: 0.34.

4.10.- RELACION UNION DERMOEPIDERMICA +/- - VASOS +/-.

Referido al número de biopsias con vasos (+), valorando el depósito de Igs/C/F en piel L, respecto al total con UDE (+) (valorando el depósito de Igs/C/F en piel L) o UDE (-):

	<u>UDE (+)</u>	<u>UDE (-)</u>	
Vasos (+)	16/58 (27.58%)	0/9	X ² : 3.21; p: 0.07.

4.11.- RELACION NUMERO DE INMUNORREACTANTES DEPOSITADOS EN LA UNION DERMOEPIDERMICA - VASOS +/-.

Referido al número de inmunorreactantes depositados en la UDE (valorando el depósito de Igs/C/F) de los casos con UDE (+) en piel L, en relación con los casos con vasos (+) (valorando el depósito de Igs/C/F en piel L) o vasos (-):

. Vasos(+): media: 4.62; mediana: 4.5; D.S.: 1.58.

t: 1.91; p:0.06

. Vasos(-): media: 3.45; mediana: 3; D.S.: 2.23.

LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO SUBAGUDO (LECS).

Se estudian 30 biopsias, tomadas desde Abril-1988 a Mayo-1990, pertenecientes a 16 pacientes diagnosticados de LECS, procedentes todos ellos del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario "12 de Octubre" de Madrid.

1.- RESULTADOS CLINICOS Y ANALITICOS DE LOS PACIENTES.

1.1.- SEXO.

. Mujeres: 8. Hombres: 8. Relación M/H: 1/1.

1.2.- EDAD EN QUE SE REALIZO POR PRIMERA VEZ EL DIAGNOSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO.

. Media: 46.25 años. Rango: 20-80.

1.3.- EDAD EN QUE SE REALIZA LA INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA.

. Media: 48.06 años. Rango: 20-80.

1.4.- TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL INICIO DE LA ENFERMEDAD HASTA QUE SE REALIZA LA INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA.

. Media: 27.09 meses. Rango: 0.5-60.

1.5.- CLINICA CUTANEA ESPECIFICA DE LUPUS ERITEMATOSO (en algún momento a lo largo de la historia de la enfermedad).

1.5.1.- TIPO DE LESION.

. Anular (An):	9	pacientes.
. Psoriasiforme (Ps):	5	"
. Mixto (An+Ps):	2	"

1.5.2.- DISTRIBUCION DE LAS LESIONES.

. LE localizado:	0	pacientes.
. LE diseminado:	16	"

1.6.- OTRAS MANIFESTACIONES CUTANEO-MUCOSAS (en algún momento a lo largo de la historia de la enfermedad).

- . Fotosensibilidad: 12 pacientes (No reseñado: 4).
- . Afectación de mucosas: 1 "
- . Vasculitis necrotizante: 1 "

1.7.- CLINICA EXTRACUTANEA (en algún momento a lo largo de la historia de la enfermedad).

- . Ausente: 11 pacientes.
- . Presente: 5 pacientes:
 - síndrome constitucional: 2 pacientes.
 - artralgias: 4 "
 - mialgias: 1 "
 - fenómeno de Raynaud: 1 "
 - alteración clínica renal: 1 "
 - síndrome seco: 1 "

1.8.- CRITERIOS DE LA ARA REVISADOS DE 1982 ²⁰².

- . 4 criterios :2 pacientes (*)
- . 3 " :6 " (**)
- . 2 " :5 "
- . 1 " :3 "

(*) Primer paciente: lesiones cutaneas específicas + fotosensibilidad + mucosas + ANA 1/40.

Segundo paciente: lesiones cutaneas específicas + fotosensib. + alteración renal + ANA1/40.

(**) Todos ellos: lesiones cutaneas específicas + fotosensibilidad + ANA (1/40 - 1/320).

1.9.- DATOS ANALITICOS (en el periodo en que se realiza la biopsia para IFD).

. Alt. hematológicas (ARA,1982):	0/16	pacientes
. Hipergammaglobulinemia:	6/15	"
. Elevación de VSG:	2/15	"
. ANA:	9/16	Título 1/40:6 1/80:1 1/160:1 1/320:1
. Ac anti Sm:	0/16	"
. Ac anti RNP:	0/16	"
. Ac anti SS-A/Ro:	5/16	"
. Ac anti SS-B/La:	1/16	"
. Ac anti DNAn:	0/16	"
. Disminución de C3 y/o C4:	2/16	"
. Serología luética (+) (RPR,HP):	0/10	"
. HLA DR3:	7/11	"
. HLA DR2:	3/11	"
. HLA A1:	4/11	"
. HLA B8:	3/10	"

2.- RESULTADOS SOBRE LAS BIOPSIAS CUTANEAS EN LAS QUE SE REALIZA LA INMUNOFLORESCENCIA DIRECTA.

2.1.- NUMERO DE BIOPSIAS POR PACIENTE.

- . Con 1 biopsia: 4 pacientes.
- . Con 2 " : 10 " (piel L+NL).
- . Con 3 " : 2 " (piel Le+Lne+NL).

En todos los pacientes a los que se realiza más de una biopsia, se llevan a cabo simultáneamente.

2.2.- LOCALIZACION DE LAS BIOPSIAS (Grafico 11).

. Piel lesional expuesta (Le):		11 biopsias:
. Cara:	1	
. Cuello:	1	
. Superf. extensión brazo:	7	
. Dorso antebrazo:	1	
. Dorso mano:	1	
. Piel lesional no expuesta (Lne):		7 biopsias:
. Hombro:	3	
. Tronco anterior:	2	
. Tronco posterior:	2	
. Piel no lesional expuesta (NLe):		11 biopsias:
. Superf. extensión brazo:	2	
. Dorso antebrazo:	9	
. Piel no lesional no expuesta (NLne):		1 biopsia:
. Cara volar antebrazo:	1	

Total Le + Lne: 18 biopsias.

Total NLe + NLne: 12 "

2.3.- TIPO DE LESION BIOPSIADA (piel lesional).

	<u>Le</u>	<u>Lne</u>	<u>Le+Lne</u>	
. Anular (An):	5	6	11	biopsias
. Psoriasiforme (Ps):	4	1	5	"
. Mixta (An+Ps):	2	0	2	"

2.4.- TIEMPO DE EVOLUCION DE LA LESION BIOPSIADA (piel lesional).

. Piel Le: media: 2.72 meses. Rango: 0.5-6 meses.

. Piel Lne: media: 1.42 meses. Rango: 0.5-5 meses.

2.5.- RELACION TIPO DE LESION-TIEMPO DE EVOLUCION.

. Anular: media: 2.13 meses.

. Psoriasiforme: media: 3 meses.

. Mixta: media: 0.75 meses.

2.6.- ACTIVIDAD CLINICA DE LAS LESIONES CUTANEAS.

Referido al número y localización de las biopsias:

	Brote	Estable	Involución
Le	6	4	1
Lne	5	2	0
Ln+ne	11	6	1
NLe	6	4	1
NLne	1	0	0
NLe+ne	7	4	1

2.7.- RELACION TIPO DE LESION - ACTIVIDAD CLINICA DE LAS LESIONES CUTANEAS.

Referido al número y localización de las biopsias:

	Brote	Estable	Involución
Anular	7	4	0
Psoriasiforme	2	2	1
Mixto	2	0	0

2.8.- TRATAMIENTO (en los 15 días previos a la biopsia cutanea).

Referido al número y localización de las biopsias:

	No tratamiento	Ct	Cq	Ta	Ct+Cq	Ct+Etr
Le	8	1	0	1	0	1
Lne	1	0	4	0	1	1
NLe	6	0	3	1	0	1
NLne	0	0	1	0	0	0
Total	15			15		

Ct: corticoides tópicos; Cq: difosfato de cloroquina 125-250 mg/día v.o.;

Ta: talidomida 50 mg/día v.o.; Etr: etretinato 20 mg/día v.o.

3.- RESULTADOS DEL ESTUDIO DE INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA A NIVEL DE LA UNION DERMOEPIDERMICA.

3.1.- FRECUENCIA DE DEPOSITO (Grafico 12).

Referido al número de biopsias con UDE(+) respecto al total de biopsias:

	Igs	Igs/C	Igs/C/F
Le	6/11 (54.54%)	8/11 (72.72%)	10/11 (90.90%)*
Lne	3/7 (42.85%)	6/7 (85.71%)	6/7 (85.71%)
Ln+ne	9/18 (50%)	14/18 (77.77%)	16/18 (88.88%)
NLe	1/11 (9.09%)	4/11 (36.36%)	4/11 (36.36%)
NLne	0/1	0/1	0/1
NLe+ne	1/12 (8.33%)	4/12 (33.33%)	4/12 (33.33%)

Igs: inmunoglobulinas; Igs/C: inmunoglobulinas y/o factores del complemento;

Igs/C/F: inmunoglob. y/o fact. del complemento y/o fibrinógeno

*: en 2 de los 10 casos, el único inmunorreactante depositado era el fibrinógeno.

3.2.- NUMERO DE INMUNOGLOBULINAS / INMUNORREACTANTES DEPOSITADOS.

Referido al número de biopsias con UDE(+):

3.2.1.- Valorando el depósito de Igs:

	1	2	3	4	5	6	7	8	\bar{x}
Le	2	1	3						2.16
Lne	2	1	0						1.33
Le+ne	4	2	3						1.88
NLe	0	1	0						2

NLne: no representada pues ninguno de los casos tenía UDE(+).

3.2.2.- Valorando el depósito de Igs/C:

	1	2	3	4	5	6	7	8	\bar{x}
Le	2	2	0	2	1	0	1	0	3.25
Lne	3	0	2	0	1	0	0	0	2.33
Le+ne	5	2	2	2	2	0	1	0	2.85
NLe	2	0	1	1	0	0	0	0	2.25

3.2.3.- Valorando el depósito de Igs/C/F:

	1	2	3	4	5	6	7	8	\bar{x}
Le	2	3	1	0	2	1	0	1	3.50
Lne	1	2	0	2	1	0	0	0	3
Le+ne	3	5	1	2	3	1	0	1	3.31
NLe	2	0	1	0	1	0	0	0	2.5

Aplicando el método estadístico:

3.2.1.- Valorando exclusivamente el depósito de Igs.:

- . Piel L: media: 1.88; mediana: 2; D.S: 0.92. t: 0.11
- . Piel NL: media: 2; mediana: 2; D.S.: ausente. p:0.91

3.2.2.- Valorando el depósito de Igs/C:

- . Piel L: media: 2.86; mediana: 3; D.S.: 1.84. t: 0.61
- . Piel NL: media: 2.25; mediana: 2; D.S.: 1.5. p: 0.54

3.2.3.- Valorando el depósito de Igs/C/F:

- . Piel L: media: 3.31; mediana: 2.5; D.S.: 2.05. t: 0.71
- . Piel NL: media: 2.5; mediana: 2; D.S.: 1.91. p: 0.48

3.3.- COMPOSICION DEL DEPOSITO (Grafico 13).

3.3.1.- GLOBAL (incluyendo piel Le, Lne y NLe).

Referido al número de biopsias con UDE(+) para cada inmunorreactante respecto al total en que se ha realizado:

. IgG: 26/92 (28.26%)	. C3: 52/92 (56.52%)
. IgM: 35/92 (38.04%)	. C4: 26/92 (28.26%)
. IgA: 13/92 (14.13%)	. C1q: 11/92 (11.95%)
. IgD: 0/65	. C3pa: 1/59 (1.69%)
. IgE: 1/65 (1.53%)	. Prop.: 22/92 (23.91%)
	. Fibr.: 46/92 (50%)

3.3.2.- SEGUN LA LOCALIZACION.

Referido al número de biopsias con UDE(+) para cada inmunorreactante:

	G	M	A	GMA	GM	GA	C3	C4	C1q	P	F
Le	2	0	0	3	1	0	8	3	2	2	10
Lne	1	1	0	0	0	1	4	2	2	0	3
Le+ne	3	1	0	3	1	1	12	5	4	2	13
NLe	0	0	0	0	1	0	4	1	0	2	1

NLe: no representada pues ninguno de los casos tenía UDE(+).

La relación de porcentajes de positividad de los inmunorreactantes respecto al número total de casos positivos, valorando el depósito de Igs/C/F, es la siguiente:

	IgG	IgM	IgA	C3	C4	C1q	Prop	Fibr
Le+ne (n:16)	50%	31.25%	25%	75%	31.25%	25%	12.50%	81.25%
NLe+ne (n:4)	25%	25%	0	100%	25%	0	50%	25%

Aplicando el método estadístico para relacionar las diferencias en la composición de la banda entre piel L y NL, podemos observar lo siguiente:

- . IgG+/- con piel L/NL t: 0.87; p: 0.39.
- . IgM+/- " t: 0.23; p: 0.81.
- . IgA+/- " t: 1.09; p: 0.28.
- . C3+/- " t: 1.09; p: 0.28.
- . C4+/- " t: 0.23; p: 0.81.
- . C1q+/- " t: 1.09; p: 0.28.
- . Prop+/- " t: 1.71; p: 0.10.
- . Fibr+/- " t: 2.39; p: **0.02**.

3.4.- DISPOSICION DE LA BANDA (Grafico 14).

Referido al numero de biopsias con UDE(+) para cada inmunorreactante:

	Le		Lne		Le+ne		NLe	
	C	S	C	S	C	S	C	S
IgG	1	5	1	1	2	6	1	0
IgM	1	3	0	1	1	4	1	0
IgA	0	3	0	1	0	4	0	0
C3	2	5	1	4	3	9	3	1
C4	1	1	0	3	1	4	1	0
C1q	0	2	0	2	0	4	0	0
P	1	1	0	0	1	1	2	0
F	5	4	2	2	7	6	1	0

C: continuo; S: segmentario.

La relación entre la disposición de la banda en cada biopsia respecto a la localización de ésta (L,NL), valorando el depósito de Igs/C, lógicamente referida a los casos con UDE(+) es la siguiente:

	Continuo	Segmentario	Cont.+Sgtario
Le	1	6	1
Le+ne	2 (14.28%)	10 (71.42%)	2 (14.28%)
NLe	3 (75%)	1 (25%)	0

3.5.- PATRON DE FLUORESCENCIA DE LA BANDA.

Referido al número de biopsias con UDE(+) para cada inmunorreactante:

	Le					Le+ne				
	Lg	G	G		S	Lg	G	G		S
			Gg	Gf				Gg	Gf	
IgG	0	6	4	2	0	0	8	4	4	0
IgM	0	4	1	3	0	0	5	1	4	0
IgA	0	3	1	2	0	0	4	1	3	0
C3	0	6	2	4	1	0	11	2	9	1
C4	0	2	0	2	0	0	5	0	5	0
C1q	0	1	0	1	1	0	3	0	3	1
P	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1
F	8	0	0	0	1	4	0	0	0	1

	NLe				
	Lg	G	G		S
			Gg	Gf	
IgG	0	1	0	1	0
IgM	0	1	0	1	0
IgA	0	0	0	0	0
C3	0	4	1	3	0
C4	0	1	0	1	0
C1q	0	0	0	0	0
P	0	2	0	2	0
F	1	0	0	0	0

La relación del número de biopsias con UDE(+), según la localización de la biopsia, es la siguiente:

3.5.1.- Valorando el depósito de Igs/C:

	Lg solo	G solo	S solo	G+Lg	G+S	G+S+Lg
Le	0	7	0	0	1	0
Lne	0	6	0	0	0	0
Le+ne	0	13	0	0	1	0
NLe	0	4	0	0	0	0

3.5.2.- Valorando el depósito de Igs/C/F:

	Lg solo	G solo	S solo	G+Lg	G+S	G+S+Lg
Le	2 #	1	0	5	1 **	1
Lne	0	2	0	4	0	0
Le+ne	2 #	3	0	9 *	1 **	1 *
NLe	0	3	0	1 *	0	0

en los dos casos, el único inmunorreactivo depositado es el fibrinógeno.

* el patrón Lg corresponde exclusivamente al fibrinógeno.

** el patrón Shaggy corresponde exclusivamente al fibrinógeno.

3.6.- INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA DE LA BANDA (Grafico 15).

Referido al número de biopsias con UDE(+) para cada inmunorreactante:

	Le			Lne			Le+ne			NLe		
	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++
IgG	1	3	2	1	1	0	2	4	2	1	0	0
IgM	1	2	1	1	0	0	2	2	1	1	0	0
IgA	1	2	0	1	0	0	2	2	0	0	0	0
C3	2	3	2	4	1	0	6	4	2	4	0	0
C4	2	0	0	3	0	0	5	0	0	1	0	0
C1q	2	1	0	1	0	0	3	1	0	0	0	0
P	0	1	1	0	0	0	0	1	1	2	0	0
F	0	4	6	0	0	3	0	4	9	1	0	0

Contando con todos los inmunorreactantes, a excepción del fibrinógeno, la relación +/++/+++ según la localización es la siguiente:

. Piel L: 20/14/6 inmunorreactantes. Relación: 3.33/2.33/1.
 . Piel NL: 9/0/0 " Relación: 9/0/0.

La relación del número de biopsias con UDE(+), según la localización de la biopsia, referente a la intensidad es la siguiente:

3.6.1.- Valorando el depósito de Igs/C:

	+	++	+++	+/++	+/+++	++/+++	+/++/+++
Le	2	3	0	1	1	0	1
Lne	4	1	0	1	0	0	0
Le+ne	6	4	0	2	1	0	1
NLe	4	0	0	0	0	0	0

3.6.2.- Valorando el depósito de Igs/C/F:

	+	++	+++	+/++	+/>+++	++/>+++	+/+++/>+++
Le	1	4	0	0	2	1	2
Le _n e	2	0	0	0	2	1	1
Le+ne	3	4	0	0	4	2	3
NLe	4	0	0	0	0	0	0

3.7.- GROSOR DE LA BANDA (Grafico 16).

Referido al número de biopsias con UDE(+) para cada inmunorreactante:

	Le			Le _n e			Le+ne			NLe		
	D	M	G	D	M	G	D	M	G	D	M	G
IgG	1	4	1	2	0	0	3	4	1	1	0	0
IgM	2	2	0	1	0	0	3	2	0	1	0	0
IgA	2	1	0	1	0	0	3	1	0	0	0	0
C3	3	3	1	4	1	0	7	4	1	4	0	0
C4	2	0	0	3	0	0	5	0	0	1	0	0
C1q	2	0	0	2	0	0	4	0	0	0	0	0
P	1	1	0	0	0	0	1	1	0	2	0	0
F	2	4	3	1	1	2	3	5	5	1	0	0

D: delgado; M: mediano; G: grueso.

Contando con todos los inmunorreactantes, a excepción del fibrinógeno, la relación D/M/G, según la localización, es la siguiente:

. Piel L: 26/12/2 inmunorreactantes. Relación: 13/6/1.
 . Piel NL: 9/0/0 " Relación: 9/0/0.

La relación del número de biopsias con UDE(+), según la localización de la biopsia, es la siguiente:

3.7.1.- Valorando el depósito de Igs/C:

	D solo	M solo	G solo	DM	DG	DMG
Le	3	2	0	2	1	0
Lne	5	1	0	0	0	0
Le+ne	8	3	0	2	1	0
NLe	4	0	0	0	0	0

3.7.2.- Valorando el depósito de Igs/C/F:

	D solo	M solo	G solo	DM	DG	DMG
Le	3	2	0	2	2	1 *
Lne	3	1	0	0	2	0
Le+ne	6	3	0	2	4 #	1
NLe	4	0	0	0	0	0

*: el patrón grueso corresponde al fibrinógeno.

#: en 3 de ellos, el patrón grueso corresponde al fibrinógeno.

3.8.- RELACION CLINICA EXTRACUTANEA-UNION DERMOEPIDERMICA +/-

Referido al número de biopsias en pacientes con/sin clínica extracutanea (en algún momento de la historia de la enfermedad) que tenían UDE(+) respecto al total de biopsias de pacientes con/sin clínica extracutanea:

3.8.1.- Valorando exclusivamente el depósito de Igs:

	<u>Presente</u>	<u>Ausente</u>	
Le + Lne	5/6 (83.33%)	5/13 (38.46%)	t: 1.89; p: 0.07.
NLe + NLne	1/4 (25%)	0/8	t: 1.49; p: 0.16.

3.8.2.- Valorando el depósito de Igs/C:

	<u>Presente</u>	<u>Ausente</u>	
Le + Lne	6/6 (100%)	9/13 (69.23%)	t: 1.54; p: 0.14.
NLe + NLne	3/4 (75%)	1/8 (12.50%)	t: 2.53; p: 0.02

3.9.- RELACION ANA \geq 1/40 - UNION DERMOEPIDERMICA +/-.

Referido al número de biopsias en pacientes con/sin ANA \geq 1/40 que tenían UDE(+) respecto al total de biopsias de pacientes con/sin ANA \geq 1/40:

3.9.1.- Valorando exclusivamente el depósito de Igs:

	<u>ANA \geq 1/40</u>	<u>ANA < 1/40</u>	
Le + Lne	6/11 (54.54%)	3/7 (42.85%)	t: 0.45; p: 0.65.
NLe + NLne	1/8 (12.50%)	0/4	t: 0.69; p: 0.50

3.9.2.- Valorando el depósito de Igs/C:

	<u>ANA \geq 1/40</u>	<u>ANA < 1/40</u>	
Le + Lne	10/11 (90.90%)	4/7 (57.14%)	t: 1.72; p: 0.10
NLe + NLne	2/8 (25%)	2/4 (50%)	t: 0.81; p: 0.43

3.10.- RELACION Ac anti SS-A/Ro +/- - UNION DERMOEPIDERMICA +/-

Referido al número de biopsias en pacientes con/sin Ac anti SS-A/Ro (en el periodo en que se realiza la biopsia para IFD) que tenían UDE(+) respecto al total de biopsias de pacientes con/sin Ac anti SS-A/Ro:

3.10.1.- Valorando exclusivamente el depósito de Igs:

	<u>SS-A/Ro (+)</u>	<u>SS-A/Ro (-)</u>	
Le + Lne	3/6 (50%)	6/12 (50%)	t: 0; p: 1.
NLe + NLne	1/4 (25%)	0/8	

3.10.2.- Valorando el depósito de Igs/C:

	<u>SS-A/Ro (+)</u>	<u>SS-A/Ro (-)</u>	
Le + Lne	5/6 (83.33%)	9/12 (75%)	t: 0.38; p: 0.70.
NLe + NLne	1/4 (25%)	3/8 (37.50%)	

3.11.- RELACION HLA DR3 - UNION DERMOEPIDERMICA +/-.

Referido al número de biopsias en pacientes con/sin HLA DR3 que tenían UDE(+) respecto al total de biopsias de pacientes con/sin HLA DR3:

3.11.1.- Valorando exclusivamente el depósito de Igs:

	<u>HLA DR3 (+)</u>	<u>HLA DR3 (-)</u>	
Le + Lne	3/7 (42.85%)	1/5 (20%)	t: 0.77; p: 0.45
NLe + NLne	1/5 (20%)	0/4	

3.11.2.- Valorando el depósito de Igs/C:

	<u>HLA DR3 (+)</u>	<u>HLA DR3 (-)</u>	
Le + Lne	5/7 (71.42%)	4/5 (80%)	t: 0.31; p: 0.76
NLe + NLne	2/5 (40%)	1/4 (25%)	

3.12.- RELACION HLA A1 - UNION DERMOEPIDERMICA +/-.

Referido al número de biopsias en pacientes con/sin HLA A1 que tenían UDE(+) respecto al total de biopsias de pacientes con/sin HLA A1, valorando exclusivamente el depósito de Igs:

	<u>HLA A1 (+)</u>	<u>HLA A1 (-)</u>	
Le + Lne	3/5 (60%)	3/7 (42.85%)	p: 0.68
NLe + NLne	0/3	1/6 (16.66%)	

3.13.- RELACION HLA B8 - UNION DERMOEPIDERMICA +/-.

Referido al número de biopsias en pacientes con/sin HLA B8 que tenían UDE(+) respecto al total de biopsias de pacientes con/sin HLA B8, valorando exclusivamente el depósito de Igs:

	<u>HLA B8 (+)</u>	<u>HLA B8 (-)</u>	
Le + Lne	3/3 (100%)	1/7 (14.28%)	Fisher: p: 0.03
NLe + NLne	1/2	0/6	

3.14.- RELACION NUMERO DE CRITERIOS DE LA ARA - UNION DERMOEPIDERMICA +/-.

Referido al número de criterios de la ARA en los casos con UDE(+) y UDE(-), valorando el depósito de Igs/C en piel lesional:

. UDE(+): media: 2.64 criterios; mediana: 3; D.S.: 0.92.

. UDE(-): media: 2 criterios; mediana: 2; D.S.: 0.81.

. UDE(+) - UDE(-): t: 1.24; p: 0.23.

3.15.- RELACION TIPO DE LESION - UNION DERMOEPIDERMICA +/-.

Referido al número de biopsias de piel L con UDE(+) respecto al total:

3.15.1.- Valorando exclusivamente el depósito de Igs.:

	<u>Anular</u>	<u>Psoriasiforme</u>	<u>Mixto</u>	
Le	2 / 5	3 / 4	1 / 2	
Lne	3 / 6	0 / 1	-	
Le+Lne	5 / 11	3 / 5	1 / 2	X ² : 0.29; p: 0.86
	(45.45%)	(60%)	(50%)	

3.15.2.- Valorando el depósito de Igs/C:

	<u>Anular</u>	<u>Psoriasiforme</u>	<u>Mixto</u>	
Le	3 / 5	3 / 4	2 / 2	
Lne	6 / 6	0 / 1	-	
Le+Lne	9 / 11	3 / 5	2 / 2	X ² : 1.58; p: 0.45
	(81.81%)	(60%)	(100%)	

3.16.- RELACION TIPO DE LESION - NUMERO DE INMUNORREACTANTES DEPOSITADOS EN LA UNION DERMOEPIDERMICA.

Referido lógicamente a los casos con UDE(+) en piel lesional, valorando el depósito de Igs/C/F, podemos observar lo siguiente:

- . Anular: media: 3.5 inmunorreactantes.
- . Psoriasiforme: media: 2.75 "
- . Mixto: media: 3.5 "

3.17.- RELACION TIEMPO DE EVOLUCION DE LA LESION BIOPSIADA (MESES) - UNION DERMOEPIDERMICA +/-.

Referido a la media en meses de biopsias con UDE(+) valorando el depósito de Igs/C en piel lesional:

- . UDE (+): media: 2.28 meses.
- . UDE (-): media: 2.37 meses.

3.18.- RELACION ACTIVIDAD CLINICA DE LAS LESIONES CUTANEAS - UNION DERMOEPIDERMICA +/-.

Referido al número de biopsias con UDE(+) respecto al total de biopsias en cada situación clínica, valorando el depósito de Igs/C:

	<u>Brote</u>	<u>Estable</u>	<u>Involución</u>
Le+Lne	9/11 (81.81%)	5/6 (83.33%)	0/1
NLe+NLne	2/7 (28.57%)	2/4 (50%)	0/1

3.19.- RELACION ACTIVIDAD CLINICA DE LAS LESIONES CUTANEAS - NUMERO DE INMUNORREACTANTES DEPOSITADOS EN LA UNION DERMO-EPIDERMICA.

Referido al número de inmunorreactantes de los casos con UDE(+), valorando el depósito de Igs/C/F, en piel lesional:

. Brote: media:	3.5	inmunorreactantes.
. Estable: media:	3.4	"
. Involución:media:	1	"

3.20.- RELACION TRATAMIENTO - UNION DERMOEPIDERMICA +/-.

Referido al número de biopsias con UDE(+) respecto al total, valorando el depósito de Igs/C:

	<u>Tratamiento</u>	<u>No tratamiento</u>
	(todas sus variedades)	
Le + Lne	7/9	7/9
NLe + NLne	3/6	1/6

4.- RESULTADOS DEL ESTUDIO DE INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA A NIVEL DE LOS VASOS DERMICOS.

4.1.- FRECUENCIA DE DEPOSITOS (Grafico 17).

Referido al número de biopsias con vasos (+) respecto al total de biopsias, considerando independientemente el depósito de Igs o Igs/C o Igs/C/F:

	Igs	Igs/C	Igs/C/F
Le	2/11 (18.18%)	3/11 (27.27%)	5/11 (45.45%)
Lne	0/7	0/7	0/7
Le+ne	2/18 (11.11%)	3/18 (16.66%)	5/18 (27.77%)
NLe	1/11 (9.09%)	1/11 (9.09%)	1/11
NLne	0/1	0/1	0/1
NLe+ne	1/12 (8.33%)	1/12 (8.33%)	1/12 (8.33%)

Igs: inmunoglobulinas; Igs/C: inmunoglob. y/o fact. del complemento;

Igs/C/F: inmunoglob. y/o fact. complemento y/o fibrinógeno.

4.2.- COMPOSICION DEL DEPOSITO (Grafico 18).

Referido al número de biopsias con vasos (+) para cada inmunorreactante:

	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE	C3	C4	C1q	C3pa	Prop.	Fibr.
Le	0	2	0	0	0	3	0	0	0	2	5
NLe	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T	0/3	3/30	0/3	0/2	0/2	3/30	0/30	0/30	0/2	2/30	5/30
	0		0	2	2				3		
T(+)	0/6	3/6	0/6	0/5	0/5	3/6	0/6	0/6	0/5	2/6	5/6
		(50%)				(50%)				(33.33%)	(83.33%)

T: total de casos (+) respecto al total de biopsias en que se ha empleado cada antisuero.

T(+): total y porcentaje de casos (+) respecto al total de biopsias con vasos (+) (valorando el depósito de Igs/C/F)

4.3.- PATRON DE FLUORESCENCIA DEL DEPOSITO.

Referido al número de biopsias con vasos (+) para cada inmunorreactante:

	Le			NLe		
	Granular	Shaggy	Homogeneo	Granular	Shaggy	Homogeneo
IgM	2	0	0	1	0	0
C3	3	0	0	0	0	0
P	2	0	0	0	0	0
F	1	0	4	0	0	0

4.4.- LOCALIZACION DE LA FLUORESCENCIA EN EL VASO.

Referido al número de biopsias con vasos (+):

	<u>Toda la pared</u>	<u>Subendotelial</u>
Le	4	1
NLe	1	0

4.5.- LOCALIZACION DE LOS VASOS FLUORESCENTES EN LA DERMIS.

Referido al número de biopsias con vasos (+):

	<u>D. superf.</u>	<u>D. media-prof.</u>	<u>D. superf.+media-prof.</u>
Le	3	0	2
NLe	1	0	0

4.6.- RELACION VASOS +/- - OTROS PARAMETROS.

Referido al número de biopsias con vasos (+), incluyendo el depósito de Igs/C/F en piel Le, en relación con el total de biopsias de cada subgrupo dentro del parámetro correspondiente:

<u>Clínica extracutanea</u>	<u>No clínica extracutanea</u>	
3/3 (100%)	2/8 (25%)	
<u>ANA \geq 1/40</u>	<u>ANA < 1/40</u>	
4/8 (50%)	1/3 (33.33%)	
<u>Ac anti SS-A/Ro (+)</u>	<u>Ac anti SS-A/Ro (-)</u>	
1/4 (25%)	4/7 (57.14%)	
<u>Tratamiento</u>	<u>No tratamiento</u>	
(todas las variedades)		
2/3 (66.66%)	3/8 (37.50%)	
<u>UDE (+) (Igs/C/F)</u>	<u>UDE (-) (Igs/C/F)</u>	
5/10 (50%)	0/1	
<u>HLA DR3 (+)</u>	<u>HLA DR3 (-)</u>	<u>No reseñado</u>
1/3 (33.33%)	1/4 (25%)	3/4
<u>Lesión Anular</u>	<u>Les. psoriasiforme</u>	<u>Les. mixta</u>
3/5 (60%)	2/4 (50%)	0/2

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES).

Se estudian 70 biopsias cutaneas, tomadas desde Enero-1988 a Febrero-1990, pertenecientes a 41 pacientes procedentes de:

- . Servicio de Dermatología: 26 pacientes.
- . Servicio de Reumatología: 13 "
- . Servicio de Nefrología: 2 "

del Hospital Universitario "12 de Octubre" de Madrid.

1.- RESULTADOS CLINICOS Y ANALITICOS DE LOS PACIENTES.

1.1.- SEXO.

- . Mujeres: 38. Hombres: 3. Relación M/H: 12.6/1.

1.2.- EDAD EN QUE SE REALIZO POR PRIMERA VEZ EL DIAGNOSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO.

- . Media: 30.95 años. Rango: 12-70.

1.3.- EDAD EN QUE SE REALIZA LA INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA.

- . Media: 35.68 años. Rango: 14-70.

1.4.- TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL INICIO DE LA ENFERMEDAD HASTA QUE SE REALIZA LA INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA.

- . Media: 64.80 meses. Rango: 1-240.

1.5.- CLINICA CUTANEA ESPECIFICA DE LUPUS ERITEMATOSO (en algún momento a lo largo de la historia de la enfermedad).

- 1.5.1.- PRESENTE/AUSENTE: 31/41 pacientes (75.60%).

1.5.2.- TIPO DE LESION.

. Discoide (D):	3	pacientes
. Placa erit.-edem. superficie lisa (Pl):	2	"
. Placa erit.-edem. superf. descamativa (Pd):	4	"
. Mácula eritematosa (M):	15	* "
. M + D:	3	** "
. M + Pl:	1	** "
. M + Pd:	2	** "
. Pl + Nódulo:	1	*** "

* 7 pacientes de los 15 tenían exclusivamente máculas eritematosas distribuidas en "alas de mariposa".

** En los 6 pacientes, las máculas eritematosas tenían una distribución en "alas de mariposa".

*** Paciente con LES + Paniculitis lúpica.

1.5.3.- DISTRIBUCION DE LAS LESIONES.

- . LE localizado: 17 (todos en la cabeza).
- . LE diseminado: 14 (todos incluían al menos la cabeza).

1.6.- OTRAS MANIFESTACIONES CUTANEO-MUCOSAS (en algún momento a lo largo de la historia de la enfermedad):

. Fotosensibilidad:	15	pacientes	(36.58%).
. Afectación de mucosas:	23	"	(56.09%).
. Vasculitis necrotizante:	2	"	(4.87%).

1.7.- CLINICA EXTRACUTANEA (en algún momento a lo largo de la 'historia de la enfermedad).

- . Síndrome constitucional: 34 pacientes (82.92%).
- . Artritis: 28 " (68.29%).
- . Fenómeno de Raynaud: 12 " (29.26%).
- . Alteración renal:
 - . Alteración clínica renal: 25 pacientes (60.97%).
 - . En 22 de los 25 pacientes con clínica renal se realizó biopsia renal con los siguientes resultados histológicos:
 - . GN proliferativa difusa (GNpd): 10 pacientes.
 - . GN mesangial (GNmg): 6 "
 - . GN membranosa (GNmb): 2 "
 - . GN membr-proliferativa (GNmp): 1 "
 - . Afectación renal mínima lúpica: 1 "
 - . GNmb que evoluciona a GNpd: 1 "
 - . GNmg que evoluciona a GNpd: 1 "
- . Serositis: 18 pacientes (43.90%).
 - . Pleuritis: 4
 - . Pericarditis: 5
 - . Pleuritis+Peric.: 9
- . Alteración neuropsiquiátrica: 8 pacientes (19.51%).
- . Alteración pulmonar: 12 " (29.26%).
- . Trombosis vascular: 7 " (17.07%).
 - . Trombosis venosa prof. MMII: 3
 - . Trombosis v. axilar y subclavia: 1
 - . Tromboembolismo pulmonar(TEP): 1
 - . TEP + TMMII: 1
 - . TEP + T.vena.renal + T.vena.femoral: 1

1.8.- DATOS ANALITICOS (en algún momento a lo largo de la historia de la enfermedad).

Referido al número de pacientes con el correspondiente dato analítico respecto al total a los que se ha practicado cada prueba:

- . Alteración hematológica (ARA,1982): 29/41 pacientes (70.73%).
- . Hipergammaglobulinemia: 18/26 " (69.23%).
- . ANA: 41/41 " (100%).

Referido a los títulos máximos alcanzados:

1/80:	2	1/1.280:	7
1/160:	9	1/2.560:	1
1/320:	9	1/5.120:	2
1/640:	10	1/10.240:	1.

- . Ac anti Sm: 3/39 " (7.69%).
- . Ac anti RNP: 6/39 " (15.38%).
- . Ac anti SS-A/Ro: 11/31 " (35.48%).
- . Ac anti SS-B/La: 4/39 " (10.25%).
- . Ac anti DNAn: 37/41 " (90.24%).

Referido a los títulos máximos alcanzados (*,**):

1/4:	3	1/64:	5
1/8:	5	1/128:	3
1/16:	8	1/256:	2
1/32:	6	1/1.024:	2

- . Disminución de C3 y/o C4: 32/41 " (78.04%).
- . Factor reumatoide: 6/25 " (24%).
- . RPR (+) y H. Pasiva (-): 5/11 " (45.45%).
- . Anticoagulante lúpico: 9/22 " (40.90%).

* Tres pacientes tenían Ac anti DNAn (+) sin titular.

** La situación de los cuatro pacientes con Ac anti DNAn (-) era la siguiente:

. Paciente 1: máculas eritematosas en la cara + alteraciones mucosas + síndrome constitucional + artritis + GN membranosa + neumonitis lúpica + anemia hemolítica + ANA 1/80 + disminución de C3 y C4 (6 criterios ARA).

. Paciente 2: placas erit.-edem. diseminadas + paniculitis lúpica + fotosensibilidad + síndr. constitucional + artralgias + anemia-leucopenia + ANA 1/320 + Ac anti RNP + Ac anti Ro + disminución de C3 y C4 + RPR(+) y H.Pasiva(-) (5 criterios ARA).

. Paciente 3: placas erit.-edem. + fotosensibilidad + síndr. constitucional + artralgias + GN mesangial + pleuritis + ANA 1/640 + Ac anti Ro + disminución de C3 y C4 (5 criterios ARA).

. Paciente 4: máculas erit. en cara + fotosensibilidad + síndr. constitucional + artritis + GN mesangial + ANA 1/160 + alt. hematológica (6 criterios ARA).

1.9.- CRITERIOS DE LA ARA REVISADOS DE 1982 202.

. 9 criterios: 4 pacientes	6 criterios:11 pacientes
. 8 " :7 "	5 " :8 "
. 7 " :5 "	4 " :6 "

1.10.- DATOS CLINICOS Y ANALITICOS EN EL PERIODO EN QUE SE REALIZA LA BIOPSIA PARA INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA.

. Síndrome constitucional:	14/41	pacientes.
. Artritis/artralgias:	11/41	"
. Miositis/mialgias:	3/41	"
. Alteración clínica renal:	4/41	"
. Serositis:	7/41	"
. Alt. neuropsiquiátricas:	3/41	"
. Alt. pulmonares:	1/41	"
. Trombosis vascular:	3/41	"
. Les. cutaneas específ. activas:	15/41	"
. Disminución de C3 y/o C4:	19/33	"
. Alt. hematológicas:	7/34	"
. Elevación de VSG:	18/30	"

1.11.- DETERMINACION DE ANA Y Ac anti DNAn SIMULTANEAMENTE A LA BIOPSIA PARA INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA.

Referido al número de pacientes:

1.11.1.- ANA.

	Poliv.	IgG	IgM	IgA	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
N.R.	0	12	12	12	33	33	33	33
(-)	5	5	10	11	0	8	2	8
1/20	2	0	8	7	0	0	0	0
1/40	2	2	3	4	0	0	4	0
1/80	5	1	4	1	0	0	1	0
1/160	9	6	1	4	8*	0	1*	0
1/320	4	1	2	1	0	0	0	0
1/640	10	10	0	0	0	0	0	0
1/1280	2	2	0	0	0	0	0	0
1/2560	1	2	1	1	0	0	0	0
1/5120	1	0	0	0	0	0	0	0

NR: no realizado.

*: título \geq 1/160. No se realizaron diluciones mayores de 1/160.

1.11.2.- Ac anti DNAn:

	Poliv.	IgG	IgM	IgA
N.R.	2	12	12	12
(-)	17	12	17	21
Neto	0	0	3	1
1/2	1	1	0	0
1/4	4	3	7	5
1/8	8	4	1	1
1/16	1	1	0	0
1/32	3	6	0	0
1/64	3	1	0	0
1/128	1	1*	1*	1*
1/1024	1	0	0	0

NR: no realizado.

*: título \geq 1/128. No se realizaron diluciones mayores de 1/128.

2.- RESULTADOS SOBRE LAS BIOPSIAS CUTANEAS EN LAS QUE SE REALIZA LA INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA.

2.1.- NUMERO DE BIOPSIAS POR PACIENTE.

- . Con 1 biopsia: 20 pacientes.
- . Con 2 " : 15 " (Le+NLe:8; NLe+NLne:7).
- . Con 3 " : 4 " (L+NLe+NLne).
- . Con 4 " : 2 " (Le+Lne+NLe+NLne).

Con la excepción de dos pacientes, en el resto en que se realizaron más de una biopsia, se llevaron a cabo simultáneamente.

2.2.- LOCALIZACION DE LAS BIOPSIAS (Grafico 19).

- . Piel lesional expuesta (Le): 14 biopsias.
 - . Cara: 7
 - . Dorso dedos mano: 5
 - . Dorso antebrazo: 2
 - . Piel lesional no expuesta (Lne): 2 biopsias.
 - . Muslo: 1
 - . Región sacra: 1
 - . Piel no lesional expuesta (NLe): 40 biopsias.
 - . Dorso antebrazo: 33
 - . Dorso mano-muñeca: 7
 - . Piel no lesional no expuesta (NLne):14 biopsias.
 - . Nalga: 13
 - . Cara volar brazo: 1
- Total Le + Lne: 16 biopsias.
 Total NLe + NLne: 54 "

2.3.- TIPO DE LESION BIOPSIADA (piel lesional).

	<u>Le</u>	<u>Lne</u>	<u>Le+ne</u>
Discoide	5	0	5
Placa eritemato-edematosa	3	1	4
Placa eritemato-descamativa	4	0	4
Macula eritematosa	2	0	2
Nódulo	0	1	1

2.4.- TIEMPO DE EVOLUCION DE LA LESION BIOPSIADA (piel lesional):

. 0.5 meses:	3	biopsias.
. 1 " :	3	"
. 2 " :	2	"
. 3 " :	1	"
. 4 " :	2	"
. 6 " :	2	"
. 7 " :	1	"
. 12 " :	1	"
. 60 " :	1	"

2.5.- ACTIVIDAD CLINICA GLOBAL DE LA ENFERMEDAD (cuando se realiza la biopsia para IFD).

Referido al número y localización de las biopsias:

	<u>Le</u>	<u>Lne</u>	<u>Le+ne</u>	<u>NLe</u>	<u>NLne</u>	<u>NLe+ne</u>
LES activo	9	2	11	22	8	30
LES no activo	5	0	5	18	6	24

2.6.- TRATAMIENTO (en los 15 días previos a la biopsia cutánea).

Referido al número y localización de las biopsias:

	No Trat.	P	P+C	Cq	Ct
Le	4	5	3	1	1
Lne	2	0	0	0	0
NLe	7	20	12	1	0
NLne	4	9	1	0	0
Total	17	34	16	2	1

P: prednisona: 5-100 mg/día v.o. (5 mg: 3; 10 mg: 15; 20 mg: 7; 30 mg: 3; 60 mg: 2; 100 mg: 4).

P+C: prednisona: 10-100 mg/día v.o. + azatioprina 50-150 mg/día v.o. ó ciclofosfamida: 50 mg/día - choques de 0.5 gr/m²/dosis única.

Cq: difosfato de cloroquina 250 mg/día v.o.

Ct: corticoides tópicos.

3.- RESULTADOS DEL ESTUDIO DE INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA A NIVEL DE LA UNIÓN DERMOEPIDERMICA.

3.1.- FRECUENCIA DE DEPOSITOS (Gráficos 20 y 21).

Referido al número de biopsias con UDE(+) respecto al total de biopsias:

	Le	Lne	Le+ne	NLe	NLne	NLe+ne
Igs	11/14 (78.57%)	2/2	13/16 (81.25)	24/40 (60%)	8/14 (57.14%)	32/54 (59.25%)
Ig/C	13/14 (92.85%)	2/2	15/16 (93.75%)	27/40 (67.5%)	9/14 (64.28%)	36/54 (66.66)

* Igs/C = IgS/C/F, pues en ningún caso aparece el fibrinógeno como único inmunorreactante depositado.

3.2.- RELACION LOCALIZACION NLe/NLne-UNION DERMOEPIDERMICA +/-

Referido al número de biopsias:

3.2.1.- Valorando exclusivamente el depósito de Igs:

	<u>NLe</u>	<u>NLne</u>	
UDE (+)	24	8	X ² : 0.03.
UDE (-)	16	6	p: 0.85.

3.2.2.- Valorando el depósito de Igs/C:

	<u>NLe</u>	<u>NLne</u>	
UDE (+)	27	9	X ² : 0.04.
UDE (-)	13	5	p: 0.82.

3.3.- NUMERO DE INMUNOGLOBULINAS / INMUNORREACTANTES DEPOSITADOS.

Referido al número de biopsias con UDE(+):

3.3.1.- Valorando exclusivamente el depósito de Igs:

	1	2	3	4	\bar{x}
Le	1	5	5	0	2.36
Lne	1	1	0	0	1.50
Le+ne	2	6	5	0	2.23
NLe	10	6	7	1	1.95
NLne	4	0	4	0	2
NLe+ne	14	6	11	1	1.96

piel L: media: 2.23; mediana: 2; D.S.: 0.72. t: 0.87
 piel NL: media: 1.96; mediana: 2; D.S.: 0.96. p: 0.38

3.3.2.- Valorando el depósito de Igs/C/F:

	1	2	3	4	5	6	7	8	\bar{x}
Le	0	2	1	0	5	3	0	2	5.07
Lne	0	1	0	0	1	0	0	0	3.50
Le+ne	0	3	1	0	6	3	0	2	4.86
NLe	4	1	6	5	2	6	2	1	4.14
NLne	3	0	0	2	0	3	1	0	4
NLe+ne	7	1	6	7	2	9	3	1	4.11

piel L: media: 4.86; mediana: 5; D.S.: 1.92. t: 1.20
 piel NL: media: 4.11; mediana: 4; D.S.: 2.09. p: 0.23

3.4.- COMPOSICION DEL DEPOSITO (Grafico 22).

3.4.1.- GLOBAL (incluyendo piel Le, Lne, NLe y NLne).

Referido al número de biopsias con UDE(+) para cada inmunorreactante respecto al total en que se ha empleado:

. IgG: 38/70 (54.28%) . C3: 48/70 (68.57%)
 . IgM: 30/70 (42.85%) . C4: 19/70 (27.14%)
 . IgA: 22/70 (31.42%) . C1q: 33/70 (47.14%)
 . IgD: 0/56 . C3pa: 0/45
 . IgE: 2/56 (3.57%) . Prop.: 16/70 (22.85%)
 . Fibr.: 13/70 (18.57%)

3.4.2.- SEGUN LA LOCALIZACION.

Referido al número de biopsias con UDE(+) para cada inmunorreactante:

	G	M	A	GM	GA	MA	GMA	GE	GMAE	C3	C4	C1q	P	F
Le	1	0	0	3	1	0	5	1	0	13	4	11	2	10
Lne	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2	1	1	0	0
Le+ne	2	0	0	3	2	0	5	1	0	15	5	12	2	10
NLe	5	4	1	4	2	0	7	0	1	26	10	15	11	3
NLne	2	2	0	0	0	0	4	0	0	7	4	6	3	0
NLe+ne	7	6	1	4	2	0	11	0	1	33	14	21	14	3

La relación de porcentajes de positividad de los inmunorreactantes respecto al número total de casos (+), valorando el depósito de Igs/C/F, es el siguiente:

	IgG	IgM	IgA	IgE	C3	C4	C1q	Prop	Fibr
Le+ne	86.66%	53.33%	46.66%	6.66%	100%	33.33%	80%	13.33%	66.66%
NLe+ne	69.44%	61.11%	41.66%	2.77%	91.66%	38.88%	58.33%	38.88%	8.33%

Aplicando el método estadístico para relacionar las diferencias en la composición de la banda entre piel L y NL, podemos observar:

- . IgG+/- con piel L/NL :X2: 1.62; p:0.20.
- . IgM+/- " :X2: 0.25; p: 0.61.
- . IgA+/- " :X2: 0.10; p: 0.74.
- . C3+/- " :X2: 1.30; p: 0.25.
- . C4+/- " :X2: 0.13; p: 0.71.
- . C1q+/- " :X2: 2.13; p: 0.14.
- . Prop.+/- " :X2: 3.14; p: 0.07.
- . Fibr. +/- " :X2: 18.59; p < 0.0001.

3.4.3.- SUBTIPOS DE IgG (Grafico 23).

Los antisueros anti subtipos de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) se emplearon únicamente en 21 de los casos, al azar, que tenían IgG(+) previa:

- . piel Le: 9 biopsias.
- . piel Lne: 0 "
- . piel NLe: 11 "
- . piel NLne: 1 "

con los resultados siguientes:

	G2 sola	G3 sola	G1+G2	G1+G3	G2+G3	G1+G2+ G3	G1+G2+ G4	G2+G3+ G4	G1+G2+ G3+G4
Le	0	0	0	1	0	4	0	0	3
Lne	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Le+ne	0	0	0	1	0	4	0	0	3
NLe	2	1	1	1	1	0	1	1	2
NLne	0	0	0	0	1	0	0	0	0
NLe+ne	2	1	1	1	2	0	1	1	2

3.5.- DISPOSICION DE LA BANDA (Grafico 24).

Referido al número de biopsias con UDE(+) para cada inmunorreactante:

	Le		Lne		Le+ne		NLe		NLne		NLe+ne	
	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S
IgG	10	1	1	1	11	2	10	9	2	4	12	13
IgM	7	1	0	0	7	1	9	7	3	3	12	10
IgA	4	2	0	1	4	3	4	7	2	2	6	9
IgE	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
C3	10	3	1	1	11	4	11	15	3	4	14	19
C4	3	1	0	1	3	2	3	7	1	3	4	10
C1q	9	2	0	1	9	3	8	7	3	3	11	10
P	2	0	0	0	2	0	2	9	1	2	3	11
F	7	3	0	0	7	3	2	1	0	0	2	1

C: continuo; S: segmentario.

La relación entre la disposición de la banda en cada biopsia respecto a la localización de ésta (L,NL), valorando el depósito de Igs/C/F, lógicamente referida a los casos con UDE(+), es la siguiente:

	Continuo	Segmentario	Cont.+Sgtario
Le	8	2	3
Lne	1	1	0
Le+ne	9 (60%)	3 (20%)	3 (20%)
NLe	6	13	8
NLne	1	6	2
NLe+ne	7 (19.44%)	19 (52.77%)	10 (27.77%)

3.6.- PATRON DE FLUORESCENCIA DE LA BANDA (Grafico 25).

Referido al número de biopsias con UDE(+) para cada inmunorreactante:

	Le					Lne					Le+ne				
	lg	G	G		S	lg	G	G		S	lg	G	G		S
			Gg	Gf				Gg	Gf				Gg	Gf	
IgG	1	10	4	6	0	1	1	1	0	0	2	11	5	6	0
IgM	0	8	2	6	0	0	0	0	0	0	0	8	2	6	0
IgA	0	6	2	4	0	0	1	0	1	0	0	7	2	5	0
IgE	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
C3	0	11	5	6	2	0	1	1	0	1	0	12	6	6	3
C4	0	4	1	3	0	0	1	0	1	0	0	5	1	4	0
C1q	0	10	4	6	1	0	1	0	1	0	0	19	12	7	1
P	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0
F	9	1	0	1	0	0	0	0	0	0	9	1	0	1	0

	NLe					NLne					NLe+ne				
	lg	G	G		S	lg	G	G		S	lg	G	G		S
			Gg	Gf				Gg	Gf				Gg	Gf	
IgG	1	17	8	9	1	1	5	4	1	0	2	22	12	10	1
IgM	0	14	8	6	2	0	6	4	2	0	0	20	12	8	2
IgA	0	10	5	5	1	0	4	3	1	0	0	14	8	6	1
IgE	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
C3	0	23	12	11	3	0	7	5	2	0	0	30	17	13	3
C4	0	10	4	6	0	0	4	2	2	0	0	14	6	8	0
C1q	0	15	10	5	0	0	5	3	2	1	0	20	13	7	1
P	0	11	6	5	0	0	3	3	0	0	0	14	9	5	0
F	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0

Ocasionalmente algún inmunorreactante muestra patrones mixtos. En la Grafico se reseña el patrón predominante.

La relación del número de biopsias con UDE(+), según la localización de la biopsia, es la siguiente:

3.6.1.- Valorando el depósito de Igs/C:

	Lg solo	G solo	S solo	G+Lg	G+S	G+S+Lg
Le	0	10	0	1	2	0
Lne	0	1	0	0	0	1
Le+ne	0	11	0	1	2	1
NLe	1	22	1	0	3	0
NLne	1	7	0	0	1	0
NLe+ne	2	29	1	0	4	0

3.6.2.- Valorando el depósito de Igs/C/F:

	Lg solo	G solo	S solo	G+Lg	G+S	G+S+Lg
Le	0	4	0	7	0	2
Lne	0	1	0	0	0	1
Le+ne	0	5	0	7	0	3
NLe	1	18	1	4	3	0
NLne	1	7	0	0	1	0
NLe+ne	2	25	1	4	4	0

3.7.- INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA DE LA BANDA (Grafico 26).

Referida al número de biopsias con UDE(+) para cada inmunorreactante:

	Le			Lne			Le+ne			NLe			NLne			NLe+ne		
	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++
IgG	1	3	7	0	1	1	1	4	8	5	4	10	1	2	3	6	6	13
IgM	3	2	3	0	0	0	3	2	3	10	4	2	4	2	0	14	6	2
IgA	4	2	0	0	1	0	4	3	0	7	3	1	1	3	0	8	6	1
IgE	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
C3	3	4	6	0	2	0	1	6	6	14	11	1	4	2	1	11	13	2
C4	4	0	0	0	1	0	4	1	0	9	1	0	4	0	0	13	1	0
C1q	1	4	6	1	0	0	2	4	6	6	5	4	1	3	2	7	8	6
P	1	1	0	0	0	0	1	1	0	7	4	0	2	1	0	9	5	0
F	1	3	6	0	0	0	1	3	6	1	0	2	0	0	0	1	0	2

Contando con todos los inmunorreactantes, a excepción del fibrinógeno, la relación +/++/+++ según la localización es la siguiente:

. piel L: 19/24/23 inmunorreact.. Relación:1/1.26/1.21.

. piel NL: 76/45/24 " . Relación: 3.16/1.87/1.

La relación del número de biopsias con UDE(+), valorando el depósito de Igs/C/F, según la localización de la biopsia, referente a la intensidad es la siguiente:

	+	++	+++	+/++	+/+	++/+++	+/++/+++
Le	1	1	1	1	2	1	6
Lne	0	1	0	0	0	0	1
Le+ne	1	2	1	1	2	1	7
NLe	7	4	1	5	3	1	6
NLne	3	0	1	2	0	0	3
NLe+ne	10	4	2	7	3	1	9

3.8.- GROSOR DE LA BANDA (Grafico 27).

Referido al número de biopsias con UDE(+) para cada inmunorreactante:

	Le			Lne			Le+ne			NLe			NLne			NLe+ne		
	D	M	G	D	M	G	D	M	G	D	M	G	D	M	G	D	M	G
IgG	2	4	5	0	2	0	2	6	5	9	6	4	4	1	1	13	7	5
IgM	3	5	0	0	0	0	3	5	0	11	4	1	5	1	0	16	5	1
IgA	4	2	0	0	1	0	4	3	0	9	2	0	3	1	0	12	3	0
IgE	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
C3	4	6	3	0	2	3	4	8	3	20	4	2	5	2	0	25	6	2
C4	3	1	0	0	1	0	3	2	0	10	0	0	3	1	0	13	1	0
C1q	2	5	4	0	1	0	2	6	4	10	3	2	2	4	0	12	7	2
P	1	1	0	0	0	0	1	1	0	10	0	1	2	1	0	12	1	1
F	2	4	4	0	0	0	2	4	4	1	0	2	0	0	0	1	0	2

D: delgado; M: mediano; G: grueso.

Contando con todos los inmunorreactantes, a excepción del fibrinógeno, la relación D/M/G según la localización es la siguiente:

. piel L: 20/31/12 inmunorreact. . Relación: 1.66/2.58/1.
 . piel NL: 104/30/11 " . Relación: 9.45/2.72/1.

La relación del número de biopsias con UDE(+), valorando el depósito de Igs/C/F, según la localización de la biopsia es la siguiente:

	D solo	M solo	G solo	DM	DG	MG	DMG
Le	1	0	0	6	2	2	2
Lne	0	2	0	0	0	0	0
Le+ne	1	2	0	6	2	2	2
NLe	14	1	0	7	2	1	2
NLne	4	1	1	3	0	0	0
NLe+ne	18	2	1	10	2	1	2

3.9.- RELACION DATOS CLINICOS (en algún momento a lo largo de la historia de la enfermedad) - UNION DERMOEPIDERMICA +/-.

Referido al número de biopsias en pacientes con/sin cada dato clínico en algún momento de la historia de la enfermedad que tenían UDE(+), valorando el depósito de Igs/C/F, respecto al total de biopsias de pacientes con/sin ese dato clínico:

		Fotosensib		Mucosas		S.Const.		Artritis		Raynaud	
		SI	NO								
NLe		12/15	15/25	18/24	9/16	25/34	2/6	20/28	7/12	10/13	17/27
	%	80	60	75	56.25	73.52	33.33	71.42	58.33	76.92	62.96
		X ₂ : 1.66		X ₂ : 1.50		X ₂ : 3.66		X ₂ : 0.64		X ₂ : 0.76	
		p: 0.19		p: 0.22		p: 0.05		p: 0.42		p: 0.38	
NLne		4/4	5/10	4/8	5/6	9/13	0/1	5/8	4/6	3/5	6/9
	%	100	50	50	83.33	69.23		62.5	66.66	60	66.66
		t: 1.85		t: 1.27		t: 1.38		t: 0.14		t: 0.23	
		p: 0.08		p: 0.22		p: 0.19		p: 0.88		p: 0.82	
NLe+ne		16/19	20/35	22/32	14/22	34/47	2/7	25/36	11/18	13/18	23/36
	%	84.21	57.14	68.75	63.63	72.34	28.57	69.44	61.11	72.22	63.88
		X ₂ : 3.98		X ₂ : 0.15		X ₂ : 5.15		X ₂ : 0.36		X ₂ : 0.36	
		p: 0.04		p: 0.69		p: 0.02		p: 0.54		p: 0.54	

		Clin. renal		Neuropsiq.		Alt.Pulmón		Serositis		Trombosis	
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
NLe		14/25	13/15	5/8	22/32	9/12	18/289	13/19	14/21	7/9	20/31
	%	56	86.66	62.5	68.75	75	64.28	68.42	66.66	77.77	64.51
		X ₂ : 13.91		X ₂ : 0.11		X ₂ : 0.42		X ₂ : 0.01		X ₂ : 0.754	
		p: 0.04		p: 0.73		p: 0.51		p: 0.90		p: 0.46	
NLne		5/6	4/8	3/4	6/10	3/5	6/9	5/6	4/8	2/2	7/12
	%	83.33	50	75	60	60	66.66	83.33	50	100	66.66
		t: 1.27		t: 0.49		t: 0.23		t: 1.27		t: 1.10	
		p: 0.22		p: 0.62		p: 0.82		p: 0.22		p: 0.29	
NLe+ne		19/31	17/23	8/12	28/42	12/17	24/37	18/25	18/29	9/11	27/43
	%	61.29	73.91	66.66	66.66	70.58	64.86	72	62.06	81.81	62.78
		X ₂ : 0.92		X ₂ : 0		X ₂ : 0.16		X ₂ : 0.58		X ₂ : 1.40	
		p: 0.33		p: 1		p: 0.68		p: 0.44		p: 0.23	

3.10.- RELACION DATOS ANALITICOS (en algún momento a lo largo de la historia de la enfermedad) - UNION DERMOEPIDERMICA +/-.

Referido al número de biopsias en pacientes con/sin cada dato analítico en algún momento a lo largo de la historia de la enfermedad que tenían UDE (+) (valorando el depósito de Igs/C/F) respecto al total de biopsias de pacientes con/sin ese dato analítico:

	Sm		RNP		Ro		La		Alt. hemat.	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
NLe	2/3	25/35	5/6	22/32	7/10	18/21	2/4	25/34	16/28	11/12
	NR: 0/2		NR: 0/2		NR: 2/9		NR: 0/2			
NLne	0/0	9/13	2/2	7/11	6/6	2/6	2/2	7/11	5/8	4/6
	NR: 0/1		NR: 0/1		NR: 1/2		NR: 0/1			
NLe+ne	2/3	34/48	7/8	29/43	13/16	20/27	4/6	32/45	21/36	15/18
%	66.66	70.83	87.50	67.44	81.25	74.07	66.66	71.11	58.33	83.33
	NR: 0/3		NR: 0/3		NR: 3/11		NR: 0/3			
X ₂	0.02		1.28		0.28		0.04		3.31	
p	0.87		0.25		0.59		0.82		0.06	

3.11.- RELACION NUMERO DE CRITERIOS DE LA ARA - UNION DERMOEPIDERMICA +/-.

Referido a la media del número de criterios de la ARA de las biopsias con UDE +/-, valorando el depósito de Igs/C/F, en relación a la localización:

	<u>NLe</u>	<u>NLne</u>	<u>NLe+NLne</u>	
UDE(+)	6.25	6.11	6.22	criterios
UDE(-)	6.61	5.2	6.22	criterios

3.12.- RELACION ACTIVIDAD CLINICA GLOBAL DE LA ENFERMEDAD (en el momento en que se realiza la biopsia para IFD) - UNION DERMOEPIDERMICA +/-.

Referido al número de biopsias con UDE(+), valorando el depósito de Igs/C/F, respecto al total:

	<u>LES activo</u>	<u>LES inactivo</u>	
NLe	18/21 (85.71%)	9/19 (47.36%)	X2: 6.51; p: 0.01.
NLne	8/8 (100%)	1/6 (16.66%)	t: 5.15; p<0.0001.
NLe+NLne	26/29 (89.65%)	10/25 (40%)	X2: 14.62, p: 0.0001.

3.13.- RELACION DATOS CLINICOS Y ANALITICOS (en el periodo en que se realiza la biopsia para IFD) - UNION DERMOEPIDERMICA +/-.

Referido al número de biopsias en pacientes con/sin cada dato clínico/analítico en el periodo en que se realiza la biopsia para IFD que tenían UDE(+), valorando el depósito de Igs/C/F, respecto al total de biopsias con/sin ese determinado dato clínico/analítico:

	S. Const.		Artralgia/ Artritis		Clin renal		Neuropsiq.		Serositis	
	SI	ND	SI	ND	SI	ND	SI	ND	SI	ND
NLe	12/13	15/27	8/10	19/30	3/3	24/37	1/2	26/38	7/7	20/33
%	92.30	55.55	80	63.33	100	64.86	50	68.42	100	60.60
	X2: 5.26		X2: 0.92		X2: 1.52		X2: 0.28		X2: 3.98	
	p: 0.02		p: 0.33		p: 0.21		p: 0.59		p: 0.04	
NLne	5/5	4/9	4/4	5/10	3/3	6/11	2/2	7/12	3/3	6/11
%	100	44.44	100	50	100	54.54	100	58.33	100	54.54
	t: 2.31		t: 1.82		t: 1.46		t: 1.10		t: 1.46	
	p: 0.03		p: 0.08		p: 0.16		p: 0.29		p: 0.16	
NLe+ne	17/18	19/36	12/14	24/40	6/6	30/48	3/4	33/50	10/10	26/44
%	94.44	52.77	85.71	60	100	62.50	75	66	100	59.09
	X2: 9.20		X2: 3.02		X2: 3.31		X2: 0.13		X2: 6.02	
	p: 0.002		p: 0.08		p: 0.06		p: 0.71		p: 0.01	

	Trombosis		Alt.cutánea		Alt.hematol		C3 y/o C4		VSG	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
NLe	3/3	24/37	12/15	10/18	12/15	10/18	14/18	7/14	15/18	4/11
%	100	64.86	80	60	80	55.55	77.77	50	83.33	36.36
					NR: 5/7		NR: 6/8		NR: 8/11	
	X ₂ : 1.52		X ₂ : 1.66		X ₂ : 2.13		X ₂ : 2.60		X ₂ : 2.83	
	p: 0.21		p: 0.19		p: 0.14		p: 0.10		p: 0.008	
NLne	2/2	7/12	6/7	3/7	4/4	2/6	6/7	0/4	4/5	0/3
%	100	58.33	85.71	42.85	100	33.33	85.71		80	
					NR: 3/4		NR: 3/3		NR: 5/6	
	t: 1.10		t: 1.73		t: 2.53		t: 4.43		t: 3	
	p: 0.29		p: 0.10		p: 0.03		p: 0.001		p: 0.02	
NLe+ne	5/5	31/49	18/22	18/32	16/19	12/24	20/25	7/18	19/23	4/14
%	100	63.26	81.81	56.25	84.21	50	80	38.88	82.60	28.57
					NR: 8/11		NR: 9/11		NR: 13/17	
	X ₂ : 2.70		X ₂ : 3.76		X ₂ : 5.33		X ₂ : 7.39		X ₂ : 10.51	
	p: 0.10		p: 0.052		p: 0.02		p: 0.006		p: 0.001	

3.14.- RELACION PRESENCIA Y TITULO DE ANA (en el momento en que se realiza la biopsia para IFD) - UNION DERMOEPIDERMICA +/-.
Referido al número de biopsias con UDE(+), valorando el depósito de Igs/C/F, respecto al total, en relación con la localización:

	ANA(-)	ANA(+)	ANA (+)			
			1/20-1/40	1/80-1/160	1/320-1/640	≥1/1280
NLe	2/5 (40%)	25/35 (71.42%)	2/4 (50%)	8/13 (61.53%)	11/14 (78.57%)	4/4 (100%)
NLne	1/2 (50%)	8/12 (66.66%)	0/1	1/4 (25%)	5/5 (100%)	2/2 (100%)
NLe+ne	3/7 (42.85%)	33/47 (70.21%)	2/5 (40%)	9/17 (52.94%)	16/19 (84.21%)	6/6 (100%)

$$X_2=2.01$$

$$P=0.15$$

Aplicando el método estadístico:

. Relacionando los títulos de ANA de los casos con UDE(+) (valorando Igs/C/F) por una parte y UDE(-) por otra, en piel NL:

. t: 1.89; p: 0.06.

. Relacionandolos porcentajes de positividad en la UDE (valorando Igs/C/F) respecto a los títulos de ANA, en piel NL:

. t: 2.58; D.S.: 19.40; p: 0.03.

3.15.- RELACION TITULO DE ANA (en el momento en que se realiza la biopsia para IFD) - NUMERO DE INMUNORREACTANTES EN LA UNION DERMEOEPIDERMICA.

En referencia a la media de inmunorreactantes depositados en la UDE (valorando el depósito de Igs/C/F) en los casos positivos, respecto al título de ANA en los casos positivos, y en relación a la localización:

	1/20-1/40	1/80-1/160	1/320-1/640	≥1/1280
Le+ne	2	3.50	5.8	6
NLe+ne	2.50	3.44	4.25	5.16

3.16.- RELACION PRESENCIA Y TITULO DE Ac anti DNAn (en el momento en que se realiza la biopsia para IFD) - UNION DERMEOEPIDERMICA +/-

Referido al número de biopsias con UDE(+), valorando el depósito de Igs/C/F, respecto al total, en relación con la localización:

	NR	DNAn (-)	DNAn (+)	DNAn (+)	
				Neto a 1/8	1/16 a 1/128
NLe	1/1	9/17 (52.94%)	17/22 (77.27%)	8/13 (61.53%)	8/8 (100%)
NLne	1/1	3/7 (42.85%)	5/6 (83.33%)	2/3 (66.66%)	3/3 (100%)
NLe+ne	2/2	12/24 (50%)	22/28 (78.57%)	10/16 (62.50%)	11/11 (100%)

χ^2 : 4.57; p: 0.03.

	DNAn (+)	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/1024
NLe	17/22	1/1	3/4	4/8	1/1	3/3	3/3	1/1	1/1
NLne	5/6	1/1	-	1/2	-	1/1	1/1	1/1	-
NLe+ne	22/28	2/2	3/4	5/10	1/1	4/4	4/4	2/2	1/1

Aplicando el método estadístico:

. Relacionando los títulos de Ac anti DNAn de los casos con UDE(+) (valorando el depósito de Igs/C/F) por una parte y UDE(-) por otra, en piel NL:

. t: 0.41; p: 0.68.

. Relacionando los porcentajes de positividad en la UDE (valorando el depósito de Igs/C/F) respecto a los títulos de Ac anti DNAn, en piel NL:

. t: 1.68; D.S.: 20.81; p: 0.15.

3.17.- RELACION PRESENCIA Y TITULO DE Ac anti DNAn (en el momento en que se realiza la biopsia para IFD) - NUMERO DE INMUNORREACTANTES EN LA UNION DERMOEPIDERMICA.

En referencia a la media de inmunorreactantes depositados en la UDE (valorando el depósito de Igs/C/F) respecto a la presencia y título de Ac anti DNAn y en relación a la localización:

	DNAn (-)	DNAn (+)	DNAn (+)	
			Neto-1/8	1/16-1/128
Le+ne	4.66	5.37	5.5	5.25
NLe+ne	3.33	4.77	4.4	5

3.18.- RELACION COMPOSICION DE INMUNOGLOBULINAS EN LA UNION DERMOEPIDERMICA - COMPOSICION DE INMUNOGLOBULINAS EN LOS ANAs.

Referido al número de biopsias con presencia/ausencia de cada Ig y subtipo de Ig en la UDE de las biopsias cutaneas, en relación con la presencia/ausencia de cada Ig y subtipo de Ig en la composición de los ANA circulantes en el suero:

*.-IgG

	Le+ne		NLe+ne		Total(L+NL)	
	UDE (+)	UDE (-)	UDE (+)	UDE (-)	UDE (+)	UDE (-)
ANA (+)	8	1	14	18	22	19
ANA (-)	1	1	3	4	4	5
	X2: 0,08 p:0,78		X2: 0,14 p:0,70		X2: 0,02 p:0,89	

*.-IgM

	Le+ne		NLe+ne		Total(L+NL)	
	UDE (+)	UDE (-)	UDE (+)	UDE (-)	UDE (+)	UDE (-)
ANA (+)	5	3	13	23	18	26
ANA (-)	1	2	5	8	6	8
	X2: 0,03 p: 0.85		X2: 0,03 p: 0.85		X2: 0,03 p: 0.85	

*.-IgA

	Le+ne		NLe+ne		Total(L+NL)	
	UDE (+)	UDE (-)	UDE (+)	UDE (-)	UDE (+)	UDE (-)
ANA (+)	1	4	5	18	6	22
ANA (-)	3	3	5	10	8	13
	X2: 0.16 p: 0.68		X2: 0.17 p: 0.67		X2: 0.92 p: 0.33	

*.-IgG+IgM+IgA

	Total(L+NL)	
	UDE (+)	UDE (-)
ANA (+)	46	67
ANA (-)	18	26
	X2: 0.02 p: 0.87	

*.-Subtipos IgG (piel L+NL)

	IgG1		IgG2		IgG3		IgG4	
	UDE (+)	UDE (-)						
ANA (+)	6	2	0	0	2	2	0	0
ANA (-)	0	0	7	1	4	0	4	4

3.19.- RELACION COMPOSICION DE INMUNOGLOBULINAS EN LA UNION DERMEOEPIDERMICA - COMPOSICION DE INMUNOGLOBULINAS EN LOS Ac anti DNAn.

Referido al número de biopsias con presencia/ausencia de cada Ig en la UDE de las biopsias cutáneas, en relación con la presencia/ausencia de cada Ig en la composición de los Ac anti DNAn circulantes en suero:

*.-IgG

	Le+ne		NLe+ne		Total(L+NL)	
	UDE (+)	UDE (-)	UDE (+)	UDE (-)	UDE (+)	UDE (-)
DNA _n (+)	8	0	12	11	20	11
DNA _n (-)	1	2	5	16	6	18
	X2: 2.81 p: 0.09 Fisher p: 0.054		X2: 2.62 p: 0.10 Fisher p: 0.069		X2: 6.96 p: 0.008	

*.-IgM

	Le+ne		NLe+ne		Total(L+NL)	
	UDE (+)	UDE (-)	UDE (+)	UDE (-)	UDE (+)	UDE (-)
DNA _n (+)	3	3	10	5	13	8
DNA _n (-)	3	2	7	17	10	19
	X2: 0.08 p: 0.78		X2: 3.86 p: 0.04		X2: 2.67 p: 0.10 Fisher p: 0.08	

*.-IgA

	Le+ne		NLe+ne		Total(L+NL)	
	UDE (+)	UDE (-)	UDE (+)	UDE (-)	UDE (+)	UDE (-)
DNA _n (+)	2	2	4	6	6	8
DNA _n (-)	2	5	5	24	7	29
	X2: 0.01 p: 0.95		X2: 1.08 p: 0.29		X2: 1.78 p: 0.18	

*.-IgG+IgM+IgA

	Total(L+NL)	
	UDE (+)	UDE (-)
DNA _n (+)	39	27
DNA _n (-)	23	66
	X2: 16.10 p: 0.00006	

3.20.- RELACION TRATAMIENTO - UNION DERMOEPIDERMICA +/-.

Referido al número de biopsias con UDE(+), valorando el depósito de Igs/C/F, respecto al total, en piel NL:

	<u>NO Tratamiento</u>	<u>Prednisona solo</u>	<u>Prednisona + Citostaticos</u>	<u>Cloroquina solo</u>
NLe	7/7 (100%)	14/20 (70%)	5/12 (41,66%)	1/1
NLne	4/4 (100%)	4/9 (44,44%)	1/1	-
NLe+ne	9/9 (100%)	18/29 (62,06%)	6/13 (46,15%)	1/1

Ver dosis promedio en apartado 2.6.

Aplicando el método estadístico en referencia a la piel NLe+NLne, obtenemos los siguientes resultados:

	<u>Prednisona solo</u>	<u>No tratamiento</u>	
UDE (+)	18	11	X ² : 5,61
UDE (-)	11	0	p: 0,01

	<u>Predni+Citost.</u>	<u>No tratamiento</u>	
UDE (+)	6	11	X ² : 3,34
UDE (-)	7	0	p: 0,002

	<u>Prednisona solo+ Predni/Citost.</u>	<u>No tratamiento</u>	
UDE (+)	24	11	X ² : 7
UDE (-)	18	0	p: 0,008

4.- RESULTADOS DEL ESTUDIO DE INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA A NIVEL DE LOS VASOS DERMICOS.

4.1.- FRECUENCIA DE DEPOSITOS (Grafico 28).

Referido al número de biopsias con vasos(+) respecto al total de biopsias, considerando independientemente el depósito exclusivamente de Igs o bien de Igs/C/F:

	Igs	Igs/C/F
Le	6/14 (42,85%)	9/14 (64,28%)
Lne	1/2 (50%)	2/2 (100%)
Le+ne	7/16 (43,75%)	11/16 (68,75%)
NLe	12/40 (30%)	19/40 (47,50%)
NLne	6/14 (42,85%)	7/14 (50%)
NLe+ne	18/54 (33,33%)	26/54 (48,14%)*

Igs: inmunoglobulinas; Igs/C/F: inmunoglob. y/o fact. del complemento y/o fibrinógeno.

*: en dos biopsias de piel NLe y una de NLne, el fibrinógeno constituye el único inmunorreactante depositado.

4.2.- COMPOSICION DEL DEPOSITO (Grafico 29).

Referido al número de biopsias con vasos(+) para cada inmunorreactante:

	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE	C3	C4	C1q	C3pa	Prop.	Fibr.
Le	2	6	2	0	0	8	1	6	0	3	4
Lne	0	1	0	0	0	2	0	1	0	0	1
Le+ne	2	7	2	0	0	10	1	7	0	3	5
NLe	6	11	6	0	0	13	4	12	0	6	8
NLne	3	6	2	0	0	5	1	5	0	2	4
NLe+ne	9	17	8	0	0	18	5	17	0	8	12
T	11/70	24/70	10/70	0/56	0/56	28/70	6/70	24/70	0/45	11/70	17/70
T(+)	11/37	24/37	10/37			28/37	6/37	24/37		11/37	17/37
%	29.72	64.86	27.02			75.67	16.21	64.86		29.72	45.94

T: total de casos (+) respecto al total de biopsias en que se ha empleado cada antisuero.

T(+): total y porcentaje de casos (+) respecto al total de biopsias con vasos (+) (valorando el depósito de Igs/C/F)

4.3.- PATRON DE FLUORESCENCIA DEL DEPOSITO.

Referido al número de biopsias con vasos(+) para cada inmunorreactante:

	Le			Lne			Le+ne			NLe			NLne			NLe+ne		
	G	S	H	G	S	H	G	S	H	G	S	H	G	S	H	G	S	H
IgG	2	0	0	0	0	0	2	0	0	5	0	1	2	0	1	7	0	2
IgM	6	0	0	1	0	0	7	0	0	10	0	1	6	0	0	16	0	1
IgA	2	0	0	0	0	0	2	0	0	6	0	0	2	0	0	8	0	0
C3	8	0	0	2	0	0	10	0	0	11	0	2	5	0	0	16	0	2
C4	1	0	0	0	0	0	1	0	0	4	0	0	1	0	0	5	0	0
C1q	5	1	0	1	0	0	6	1	0	12	0	0	5	0	0	17	0	0
P	3	0	0	0	0	0	3	0	0	6	0	0	2	0	0	8	0	0
F	1	0	3	1	0	0	2	0	3	1	1	6	1	0	3	2	1	9

G: granular; S: shaggy; H: homogéneo.

4.4.- LOCALIZACION DE LA FLUORESCENCIA EN EL VASO.

Referido al número de biopsias con vasos(+), valorando el depósito de Igs/C/F:

	Toda la pared	Subendotelial	Toda la pared + Subendotelial
Le	8	1	0
Lne	2	0	0
NLe	18	0	1
NLne	5	0	2
Total	33	1	3

4.5.- LOCALIZACION DE LOS VASOS FLUORESCENTES EN LA DERMIS.

Referido al número de biopsias con vasos(+), valorando el depósito de Igs/C/F:

	D. superficial	D. media-prof.	D. superf+media-prof
Le	2	0	7
Lne	0	0	2
NLe	7	2	10
NLne	2	0	5
Total	11	2	24

4.6.- RELACION VASOS +/- - OTROS PARAMETROS.

Referido al número de biopsias con vasos(+), valorando el depósito de Igs/C/F, en piel Le+Lne y NLe+NLne, en relación al número total de biopsias de cada subgrupo dentro del parámetro correspondiente:

	<u>LES activo</u>	<u>LES inactivo</u>	
Le+Lne	10/11 (90.90%)	1/5 (20%)	t: 3.76; p: 0.002.
NLe+NLne	20/30 (66.66%)	6/24 (25%)	X2: 9.10; p: 0.002.
	<u>Trombosis vascular</u>	<u>No trombosis vascular</u>	
Le+Lne	2/3 (66.66%)	9/13 (69.23%)	t: 0.08; p: 0.93.
NLe+NLne	6/9 (66.66%)	20/45 (44.44%)	X2: 1.45; p: 0.22.
	<u>UDE(+) (Igs/C/F)</u>	<u>UDE(-) (Igs/C/F)</u>	
Le+Lne	11/15 (73.33%)	0/1	t: 1.55; p: 0.14.
NLe+NLne	24/36 (66.66%)	2/18 (11.11%)	X2: 14.56; p: 0.0001

	<u>Prednisona solo</u> <u>y predni/citost.</u>	<u>No tratamiento</u>	
Le+Lne	4/8 (50%)	5/6 (83,33%)	t: 1.27; p: 0.22.
NLe+NLne	17/42 (40.47%)	9/11 (81.81%)	X2: 5.84; p: 0.01.

	<u>ANA(+)</u> (cuando IFD)	<u>ANA(-)</u> (cuando IFD)	
Le+Lne	10/14 (71.42%)	1/2 (50%)	t: 0.57; p: 0.57.
NLe+NLne	24/47 (51.06%)	2/7 (28.57%)	X2: 1.21; p: 0.27.

	<u>Ac anti DNAn(+)</u> <u>(cuando IFD)</u>	<u>Ac anti DNAn(-)</u> <u>(cuando IFD)</u>	
Le+Lne	6/8 (75%)	4/7 (57.14%)	t: 0.69; p: 0.50.
NLe+NLne	16/28 (57.14%)	10/24 (41.66%)	X2: 1.21; p: 0.27.

	<u>Ac anti Ro(+)</u>	<u>Ac anti Ro(-)</u>	<u>NR</u>	
Le+Lne	5/8 (62.50%)	6/6 (100%)	0/2	t: 1.75; p: 0.10.
NLe+NLne	9/17 (52.94%)	15/26 (57.69%)	2/11	X2: 0.09; p: 0.76

4.7.- RELACION TITULO DE ANA Y Ac anti DNAn (en el momento en que se realiza la biopsia para IFD) - VASOS +/-.

Referido al número de biopsias con vasos(+), valorando el depósito de Igs/C/F, respecto al total, a nivel de piel NLe+NLne:

* Título de ANA

1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560	1/5120
1/2	2/3	1/5	2/12	3/5	9/14	3/3	2/2	1/1
(50%)	(67%)	(20%)	(17%)	(60%)	(65%)	(100%)	(100%)	(100%)

Relacionando estadísticamente los porcentajes de positividad a nivel de los vasos, valorando el depósito de Igs/C/F, respecto a los títulos de ANA, se obtienen los siguientes resultados:

. t: 2.59; D.S.: 24.52; p: 0.03.

* Título de Ac anti DNAn

1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/1024
0/2	1/4	3/10	1/1	4/4	4/4	2/2	1/1
	(25%)	(30%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)

Relacionando estadísticamente los porcentajes de positividad a nivel de los vasos, valorando el depósito de Igs/C/F, respecto a los títulos de Ac anti DNAn, se obtienen los siguientes resultados:

. t: 0.94; p: 0.38.

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LAS DIFERENTES FORMAS CLINICAS.

1.- RESULTADOS DEL ESTUDIO DE INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA A NIVEL DE LA UNION DERMOEPIDERMICA.

1.1.- FRECUENCIA DE DEPOSITOS (Graficos 30 y 31).

Referido al número de biopsias con UDE(+) respecto al total de biopsias:

1.1.1.- Valorando exclusivamente el depósito de Igs:

	LEEC	LECS	LES
Le	35/59 (59.32%)	6/11 (54.54%)	11/14 (78.57%)
Lne	4/8 (50%)	3/7 (42.85%)	2/2 (100%)
Le+Lne	39/67 (58.20%)	9/18 (50%)	13/16 (81.25%)
NLe	6/23 (26.08%)	1/11 (9.09%)	24/40 (60%)
NLne	0/2	0/1	8/14 (57.14%)
NLe+NLne	6/25 (24%)	1/12 (8.33%)	32/54 (59.25%)

1.1.2.- Valorando el depósito de Igs/C/F:

	LEEC	LECS	LES
Le	43/59 (72.88%)	8/11 (72.72%)	13/14 (92.85%)
Lne	6/8 (75%)	6/7 (85.71%)	2/2 (100%)
Le+Lne	49/67 (73.13%)	14/18 (77.77%)	15/16 (93.75%)
NLe	7/23 (30.43%)	4/11 (36.36%)	27/40 (67.50%)
NLne	0/2	0/1	9/14 (64.28%)
NLe+NLne	7/25 (28%)	4/12 (33.33%)	36/54 (66.66%)

1.2.- NUMERO DE INMUNOGLOBULINAS / INMUNORREACTANTES DEPOSITADOS.

Referido a la media de inmunorreactantes depositados en los casos con UDE(+), valorando independientemente el depósito de Igs o Igs/C o Igs/C/F:

		Igs	Igs/C	Igs/C/F
LEEC	Le+ne	1.76	3.53	3.77
	NLe+ne	1	2	2
LECS	Le+ne	1.88	2.85	3.31
	NLe+ne	2	2.25	2.5
LES	Le+ne	2.23	4.2	4.86
	NLe+ne	1.96	4.02	4.11

1.3.- COMPOSICION DEL DEPOSITO (Graficos 32 y 33).

Referido al número de biopsias con UDE(+) para cada inmunorreactante, respecto al total:

		LEEC	LECS	LES
IgG	Le+ne	25/58 (43.10%)	8/16 (50%)	13/15 (86.66%)
	NLe+ne	1/7 (14.20%)	1/4 (25%)	25/36 (69.44%)
IgM	Le+ne	31/58 (53.44%)	5/16 (31.25%)	8/15 (53.33%)
	NLe+ne	4/7 (57.14%)	1/4 (25%)	22/36 (61.11%)
IgA	Le+ne	12/58 (20.60%)	4/16 (25%)	7/15 (46.66%)
	NLe+ne	1/7 (14.20%)	0/4	15/36 (41.66%)
C3	Le+ne	47/58 (81.03%)	12/16 (75%)	15/15 (100%)
	NLe+ne	5/7 (71.42%)	4/4 (100%)	33/36 (91.66%)
C4	Le+ne	24/58 (41.37%)	5/16 (31.25%)	5/15 (33.33%)
	NLe+ne	2/7 (28.57%)	1/4 (25%)	14/36 (38.88%)
C1q	Le+ne	11/58 (18.96%)	4/16 (25%)	12/15 (80%)
	NLe+ne	0/7	0/4	21/36 (58.33%)
Prop	Le+ne	21/58 (36.20%)	2/16 (12.50%)	2/15 (13.33%)
	NLe+ne	1/7 (14.20%)	2/4 (50%)	14/36 (38.88%)
Fibr	Le+ne	46/58 (79.31%)	13/16 (81.25%)	10/15 (66.66%)
	NLe+ne	0/7	1/4 (25%)	3/36 (8.33%)

1.4.- DISPOSICION DE LA BANDA (Graficos 34 y 35).

Referido al número de biopsias con cada determinada disposición (en al menos uno de los inmunorreactantes depositados), en relación al número de biopsias con UDE(+):

1.4.1.- Valorando el depósito de Igs/C en la UDE:

		Continuo	Segmentario
Le+ne	LEEC	20/49 (40.81%)	37/49 (75.51%)
	LECS	4/14 (28.57%)	12/14 (85.71%)
	LES	12/15 (80%)	5/15 (33.33%)
Le+ne	LEEC	3/7 (42.85%)	5/7 (71.42%)
	LECS	3/4	1/4
	LES	16/36 (44.44%)	28/36 (77.775%)

1.4.2.- Valorando el depósito de Igs/C/F en la UDE:

		Continuo	Segmentario
Le+ne	LEEC	26/58 (44.82%)	46/58 (79.31%)
	LECS	8/16 (50%)	13/16 (81.25%)
	LES	12/15 (80%)	6/15 (40%)
Le+ne	LEEC	3/7 (42.85%)	5/7 (71.42%)
	LECS	3/4 (75%)	1/4 (20%)
	LES	17/36 (47.22%)	29/36 (80.55%)

1.5.- PATRON DE FLUORESCENCIA DE LA BANDA (Graficos 36 y 37).

Referido al número de biopsias con cada determinado patrón (en al menos uno de los inmunorreactantes depositados), en relación al número de biopsias con UDE(+):

1.5.1.- Valorando el depósito de Igs/C en la UDE:

		Granular	Lineal grueso	Shaggy
Le+ne	LEEC	45/49 (91.83%)	3/49 (6.12%)	7/49 (14.28%)
	LECS	14/14 (100%)	0/14	1/14 (7.14%)
	LES	15/15 (100%)	2/15 (13.33%)	3/15 (20%)
Le+ne	LEEC	6/7 (85.71%)	0/7	1/7 (14.28%)
	LECS	4/4 (100%)	0/4	0/4
	LES	33/36 (91.66%)	3/36 (8.33%)	5/36 (13.88%)

1.5.2.- Valorando el depósito de Igs/C/F en la UDE:

		Granular	Lineal grueso	Shaggy
Le+ne	LEEC	45/58 (77.58%)	44/58 (75.86%)	13/58 (22.41%)
	LECS	14/16 (87.50%)	12/16 (75%)	2/16 (12.50%)
	LES	15/15 (100%)	10/15 (66.66%)	3/15 (20%)
Le+ne	LEEC	6/7 (85.71%)	0/7	1/7 (14.28%)
	LECS	4/4 (100%)	1/4 (25%)	0/4
	LES	33/36 (91.66%)	6/36 (16.66%)	5/36 (13.88%)

1.6.- INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA DE LA BANDA.

En referencia a la relación +/+/+++ contando con todos los inmunorreagentes, a excepción del fibrinógeno:

	Le+ne	NLe+ne
LEEC	71/62/40 (1.77/1.55/1)	14/0/0
LECS	20/14/6 (3.33/2.33/1)	9/0/0
LES	19/24/23 (1/1.26/1.21)	76/45/24 (3.16/1.87/1)

1.7.- GROSOR DE LA BANDA.

En referencia a la relación Delgado/Moderado/Grueso contando con todos los inmunorreactantes, a excepción del fibrinógeno:

	Le+ne	NLe+ne
LEEC	86/49/38 (2.26/1.28/1)	14/0/0
LECS	26/12/2 (13/6/1)	9/0/0
LES	20/31/12 (1.66/2.58/1)	104/30/11 (9.45/2.72/1)

2.- RESULTADOS DEL ESTUDIO DE INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA A NIVEL DE LOS VASOS DERMICOS.

2.1.- FRECUENCIA DE DEPOSITOS (Grafico 38 y 39).

Referido al número de biopsias con vasos(+) respecto al total de biopsias:

2.1.1.- Valorando exclusivamente el depósito de Igs:

	LEEC	LECS	LES
Le+ne	7/67 (11.86%)	2/18 (11.11%)	7/16 (43.75%)
NLe+ne	0/25	1/12 (8.33%)	18/54 (33.33%)

2.1.2.- Valorando el depósito de Igs/C:

	LEEC	LECS	LES
Le+ne	11/67 (16.41%)	3/18 (16.66%)	11/16 (68.75%)
NLe+ne	0/25	1/12 (8.33%)	26/54 (48.14%)

2.1.3.- Valorando el depósito de Igs/C/F:

	LEEC	LECS	LES
Le+ne	16/67 (23.88%)	5/18 (27.77%)	11/16 (68.75%)
NLe+ne	0/25	1/12 (8.33%)	26/54 (48.14%)

ICONOGRAFIA

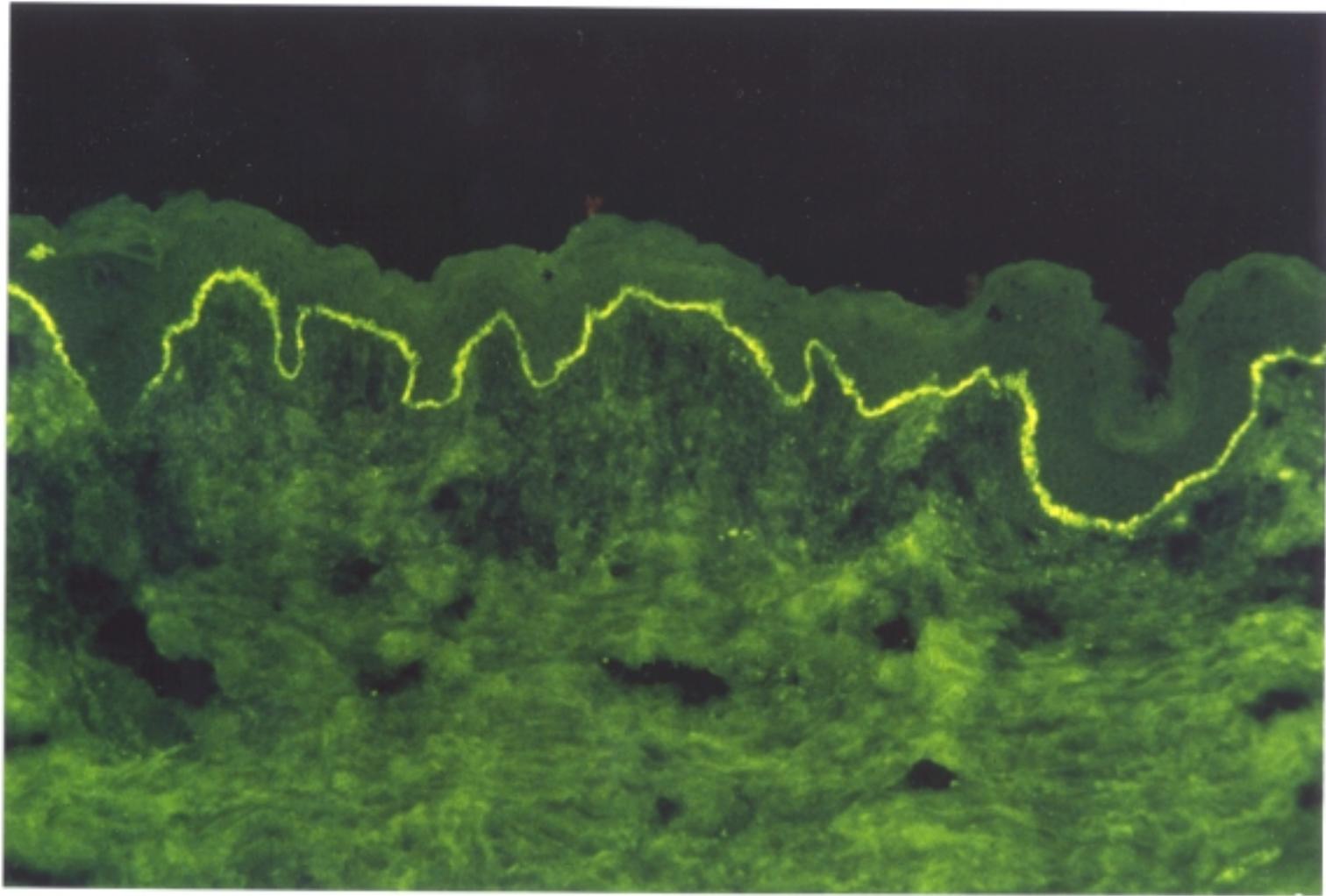


FIGURA 1.- DISPOSICION CONTINUA EN LA UDE. LES. PIEL NO LESIONAL EXPUESTA. IgG.

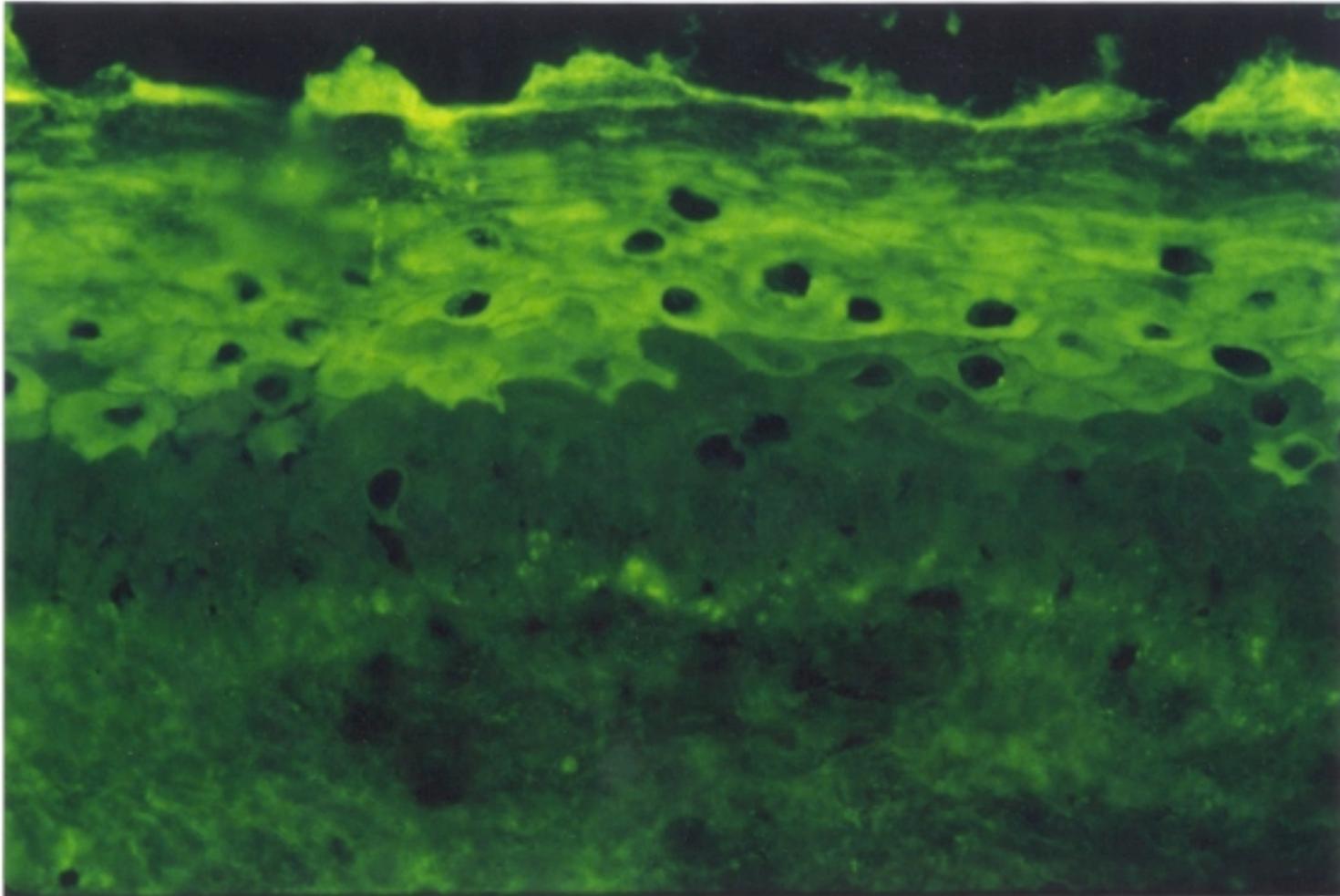


FIGURA 2.- DISPOSICION SEGMENTARIA EN LA UDE. LEEC. PIEL LESIONAL. C3.

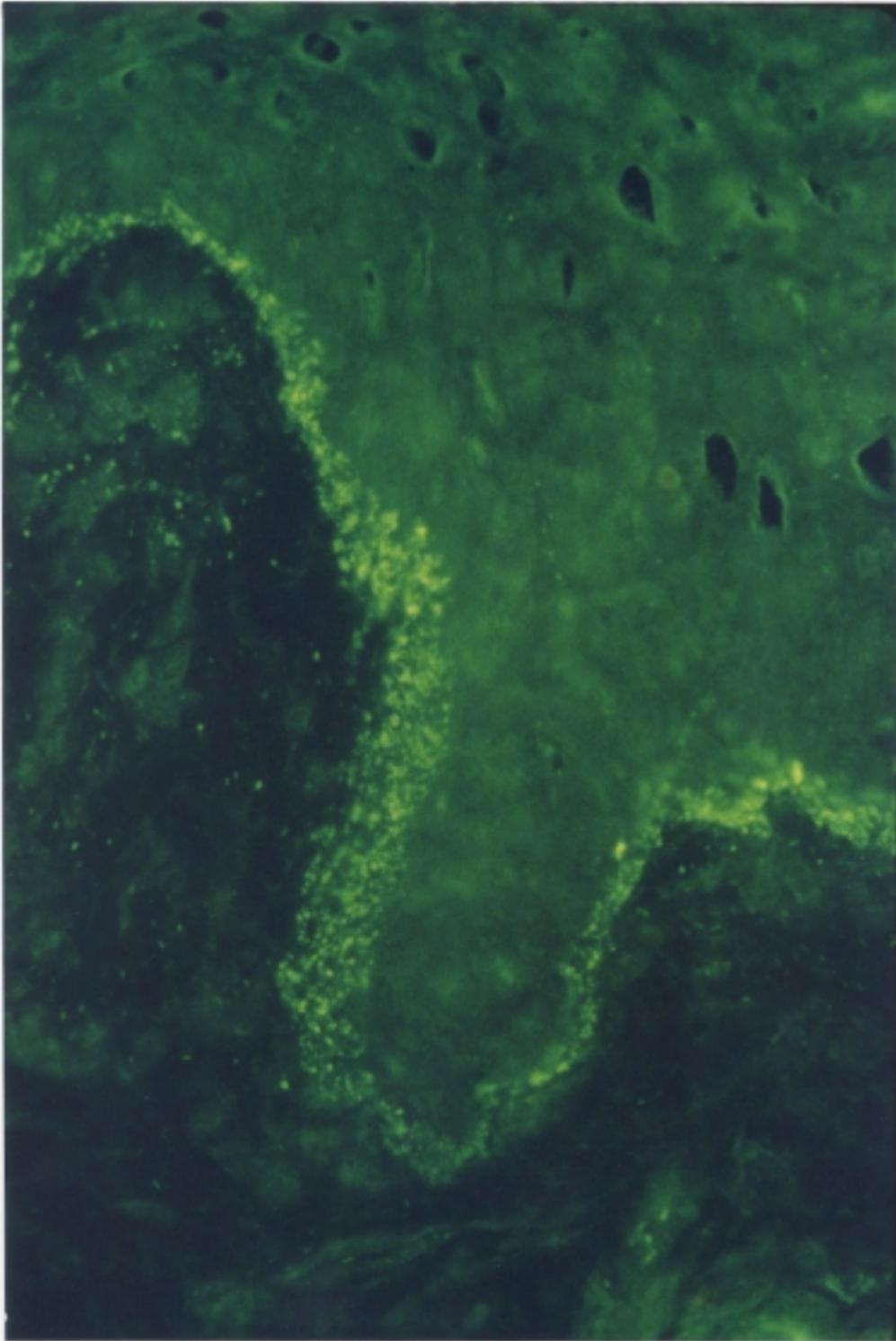


FIGURA 3.- PATRON GRANULAR EN LA UDE. LES. PIEL LESIONAL. Clq.

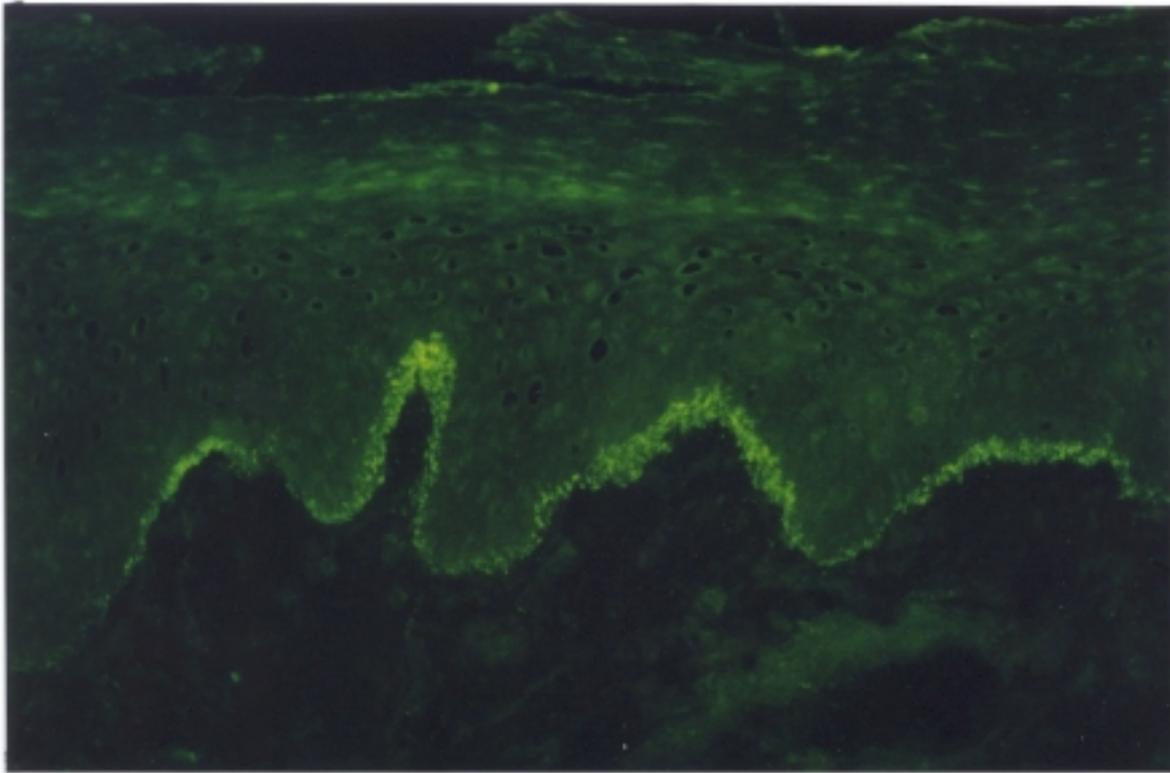


FIGURA 4.- PATRON GRANULAR FINO EN LA UDE. LES. PIEL LESIONAL. C1q.

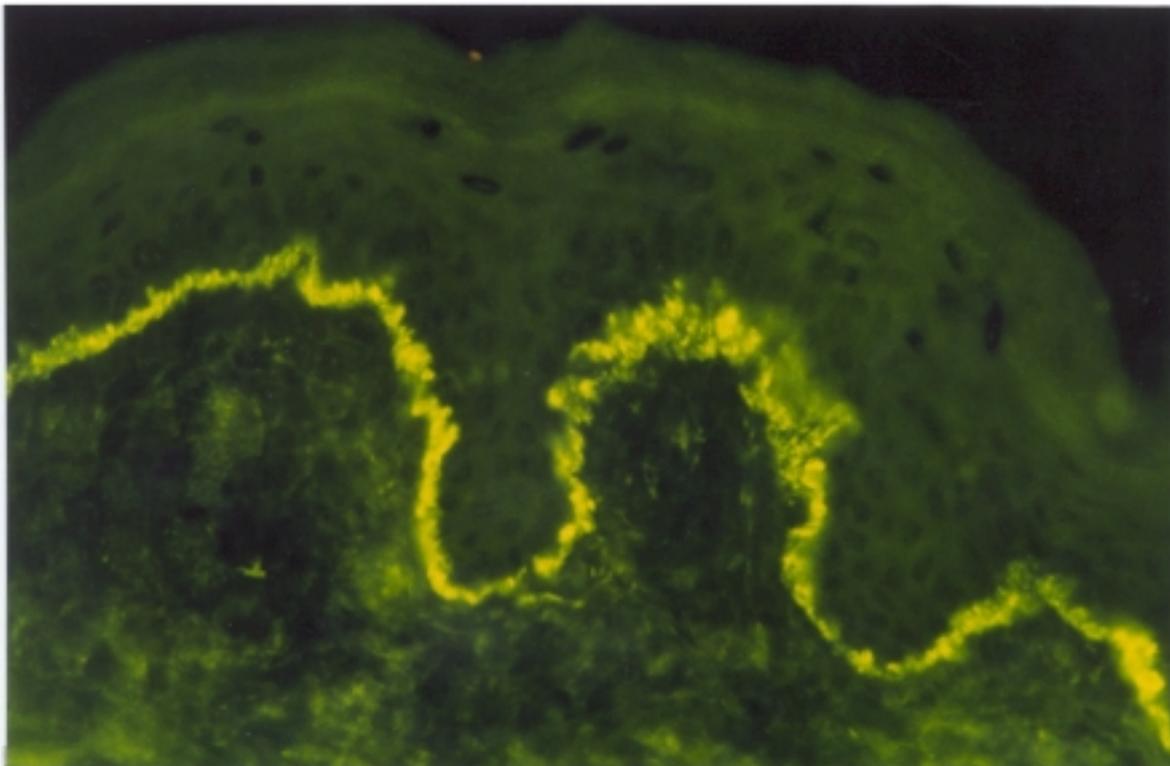


FIGURA 5.- PATRON GRANULAR GRUESO EN LA UDE. LES. PIEL NO LESIONAL EXP. IgG.

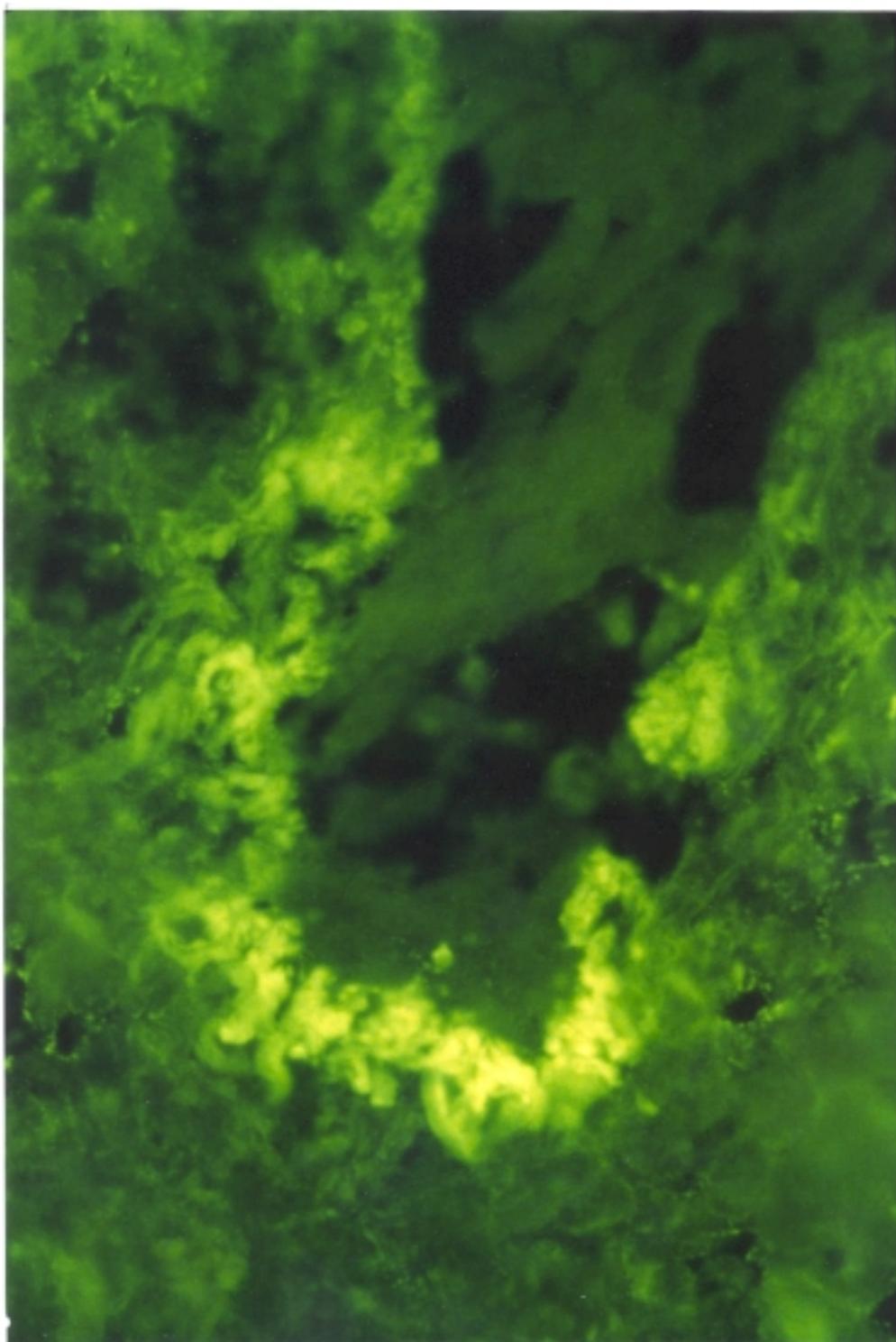


FIGURA 6.- PATRON SHAGGY EN LA UDE. LEEC. PIEL LESIONAL. FIBR

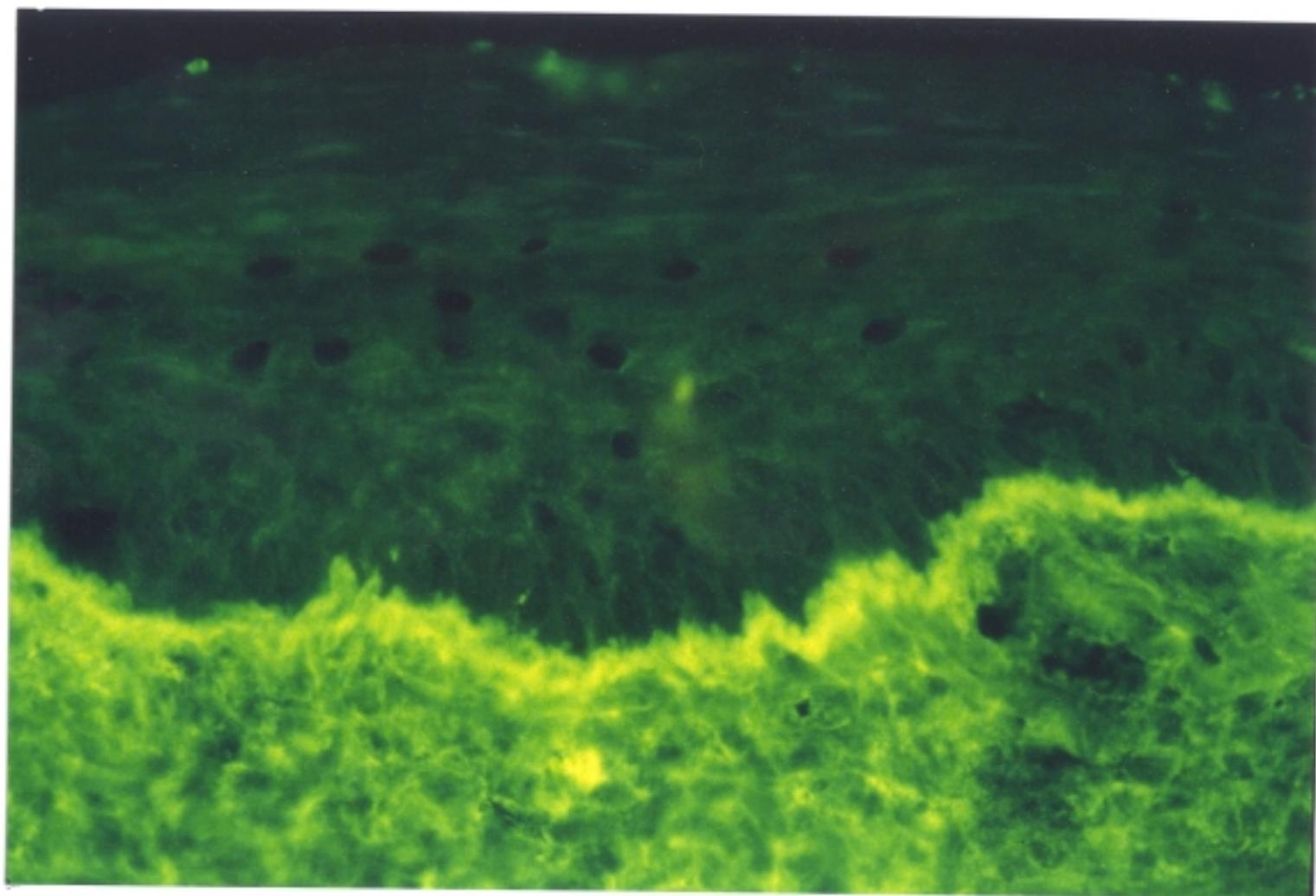


FIGURA 7.- PATRON LINEAL GRUESO EN LA UDE. LES. PIEL LESIONAL. FIBRINOGENO.

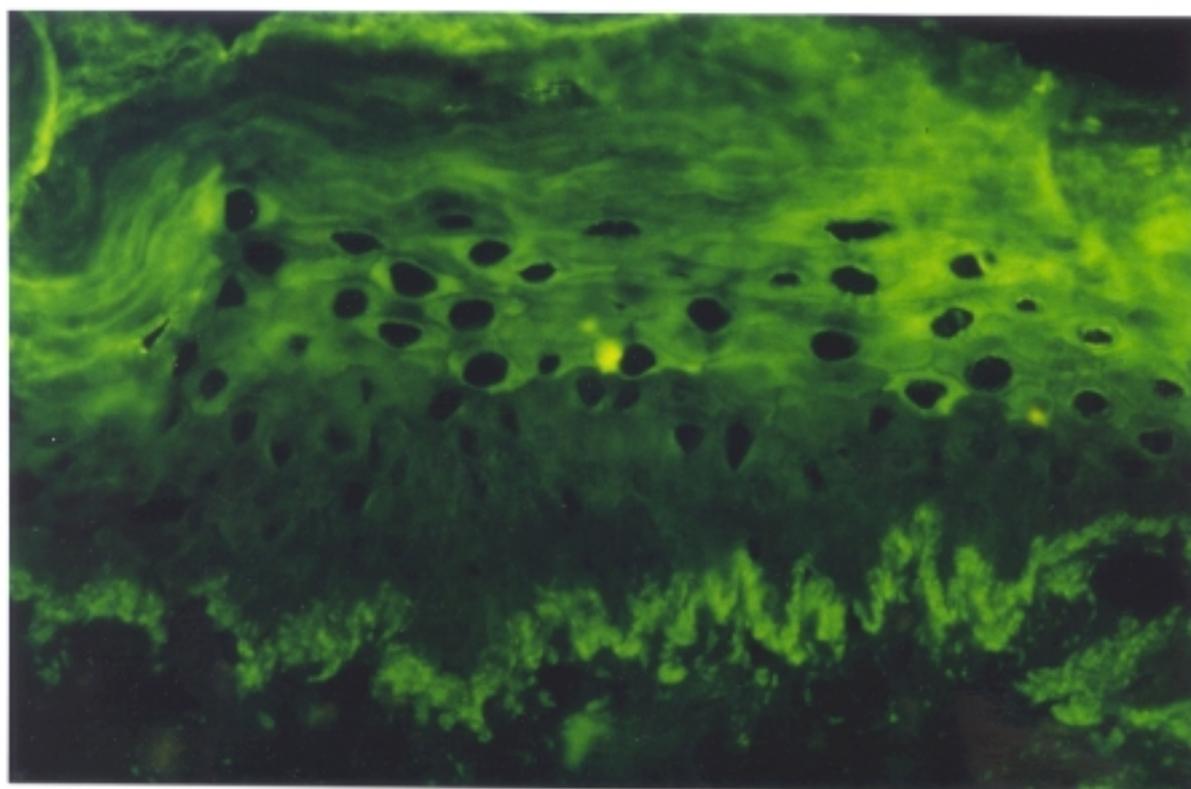


FIGURA 8.- PATRON MIXTO GRANULAR+SHAGGY. LES. PIEL LESIONAL. C3.

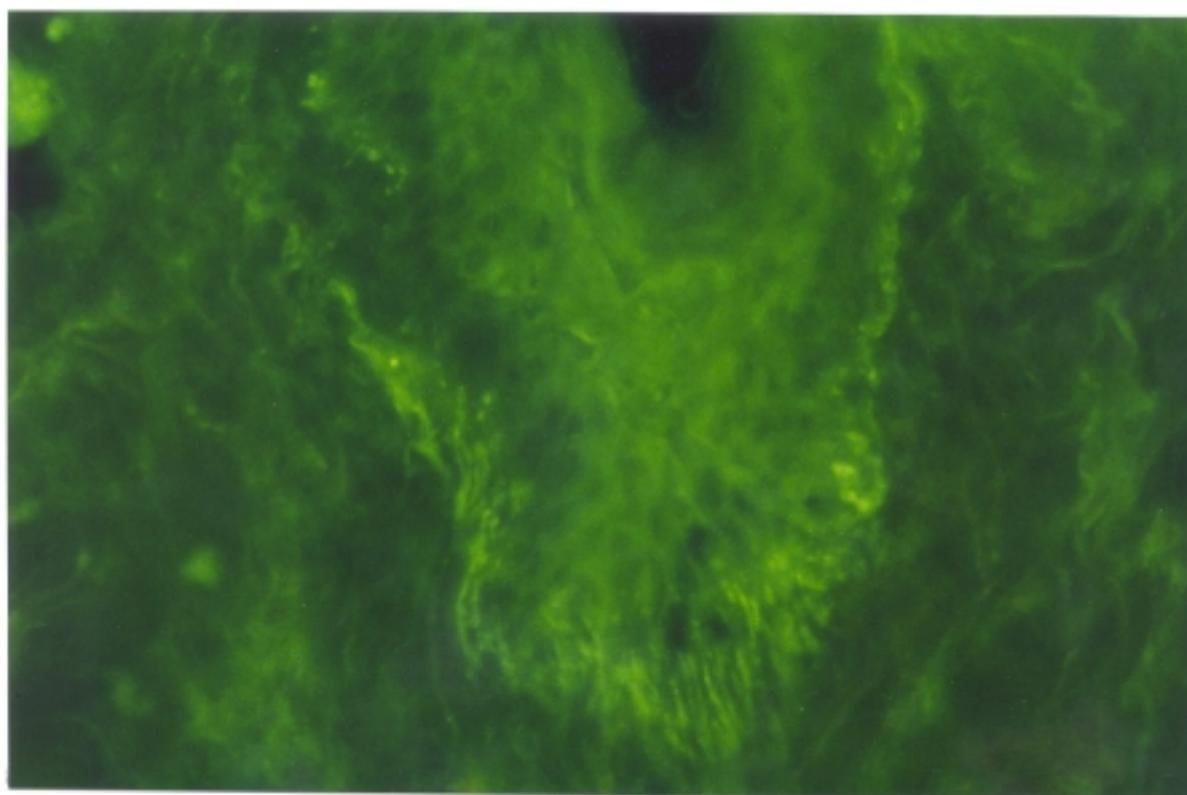


FIGURA 9.- PATRON DE DIFICIL CLASIFICACION. LEEC. PIEL LESIONAL. C3.

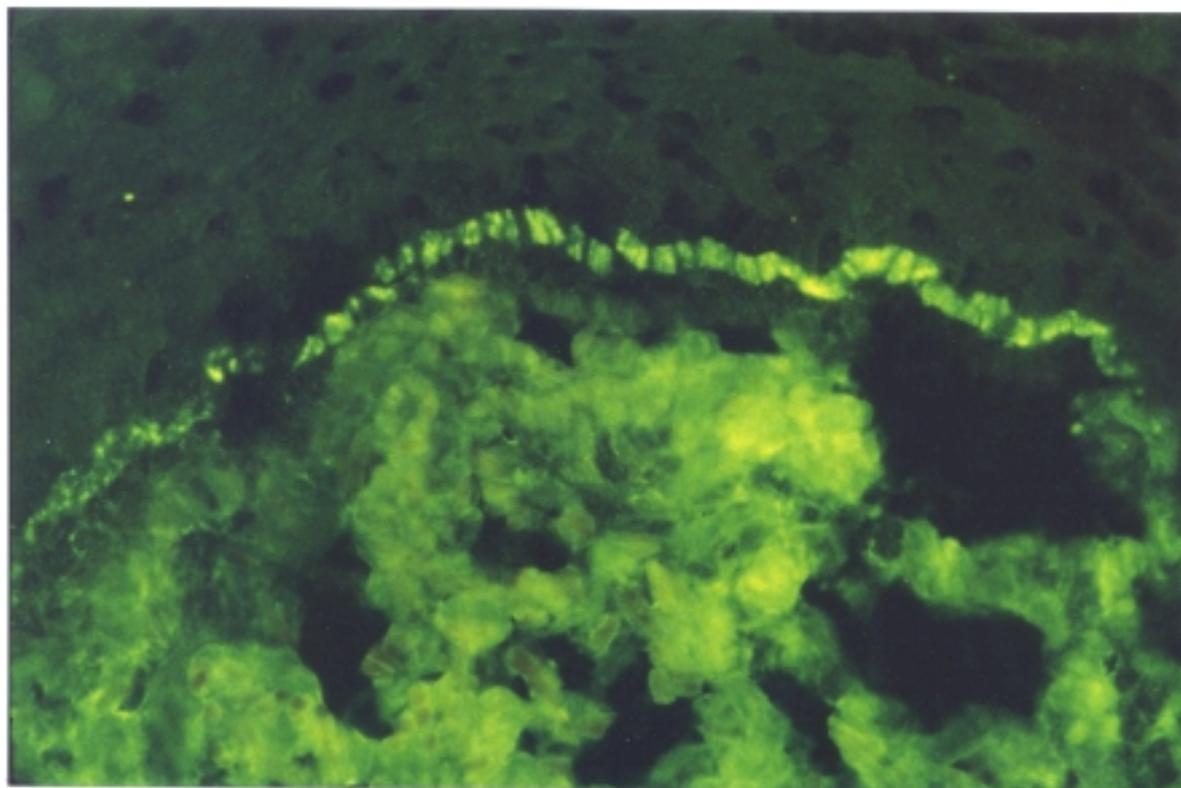


FIGURA 10.- PATRON DE DIFICIL CLASIFICACION. LES. PIEL NO LESIONAL. C

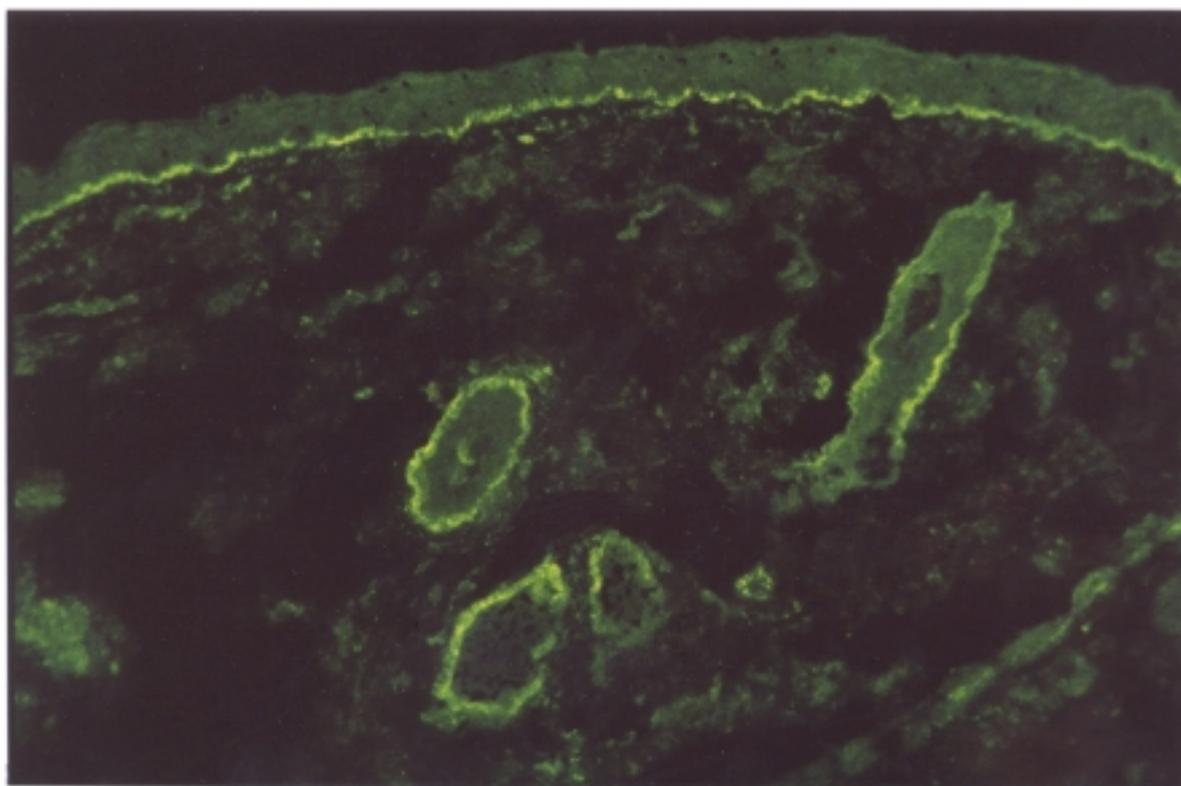


FIGURA 11.- DEPOSITOS FLUORESCENTES EN UDE Y ANEJOS LES. PIEL L. C1q

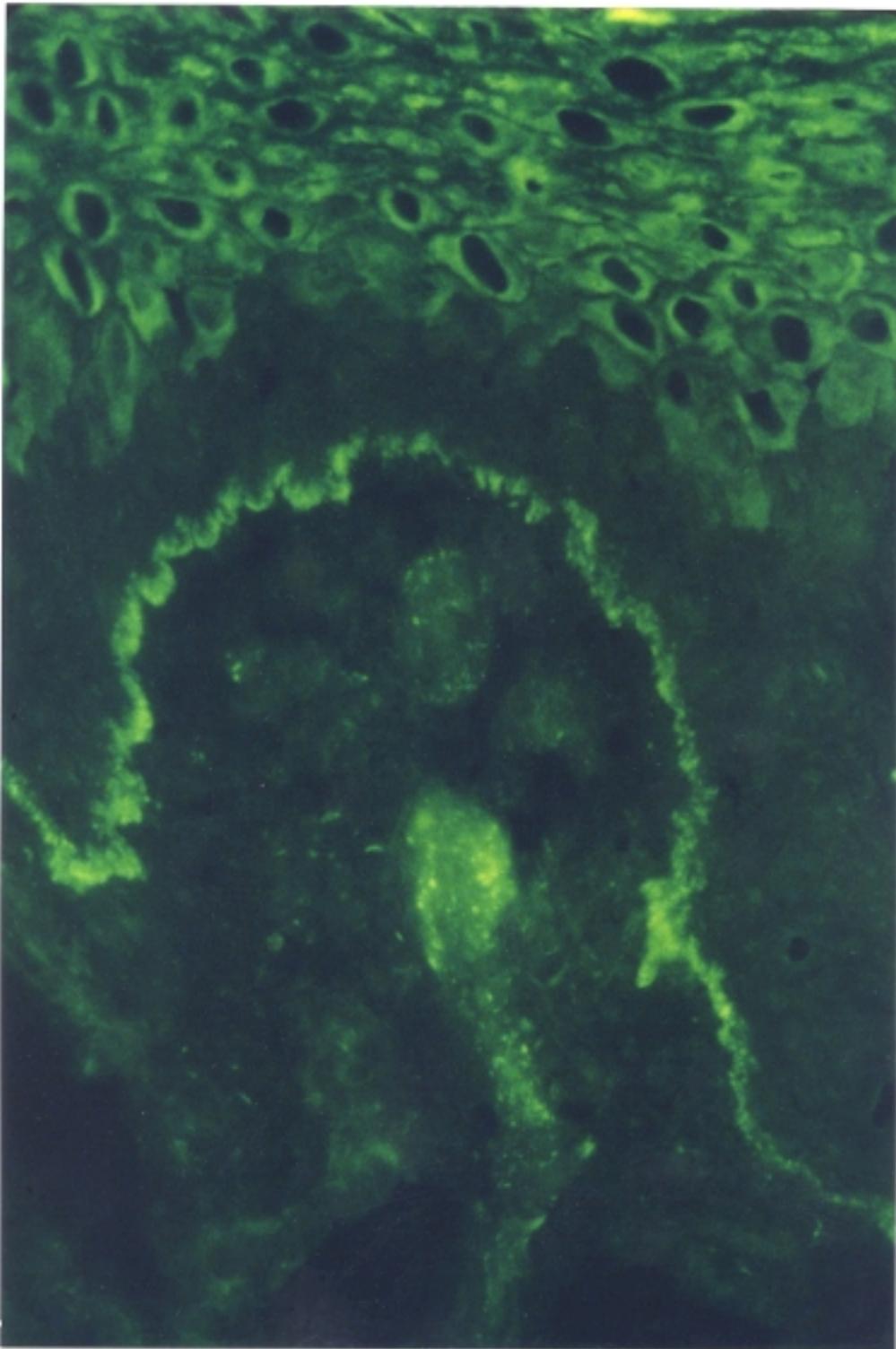


FIGURA 12.- VASOS PAPILARES Y UDE FLUORESCENTES. LES. PIEL L.C3.

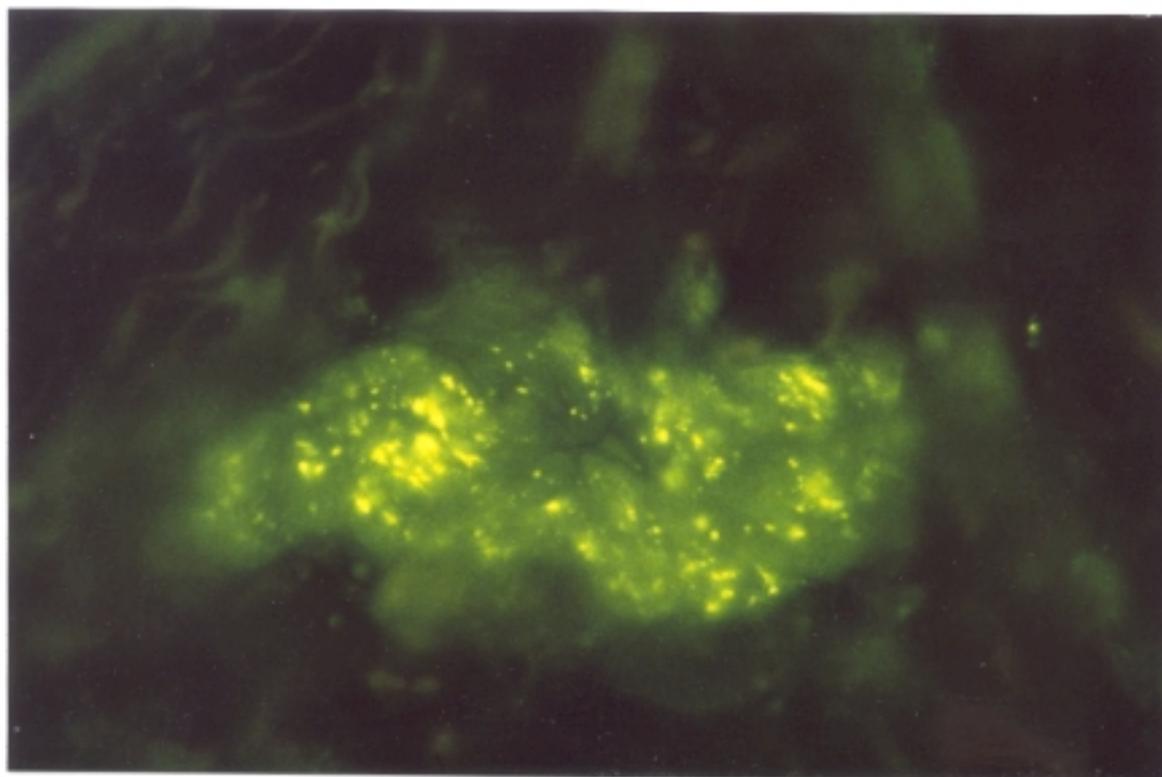


FIGURA 13.- DEPOSITOS GRANULARES INCLUYENDO TODA LA PARED EN UN VASO DERMICO. LES. PIEL NO LESIONAL: C1q.

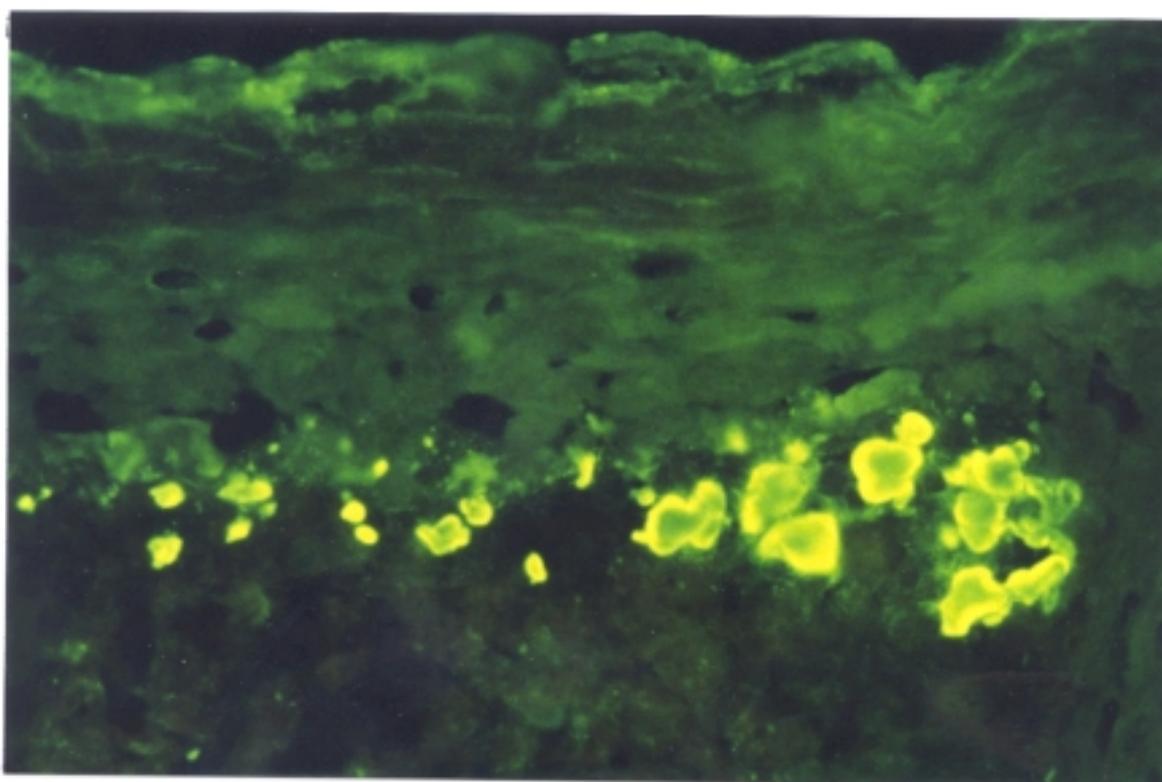


FIGURA 14.- CUERPOS OVOIDES FLUORESCENTES BAJO LA UDE. LEEC. PIEL LESIONAL PROPERDINA.

GRAFICAS

LUPUS ERITEMATOSO EXCLUSIVAMENTE CUTANEO.

Grafico 1.- LOCALIZACION DE LAS BIOPSIAS.

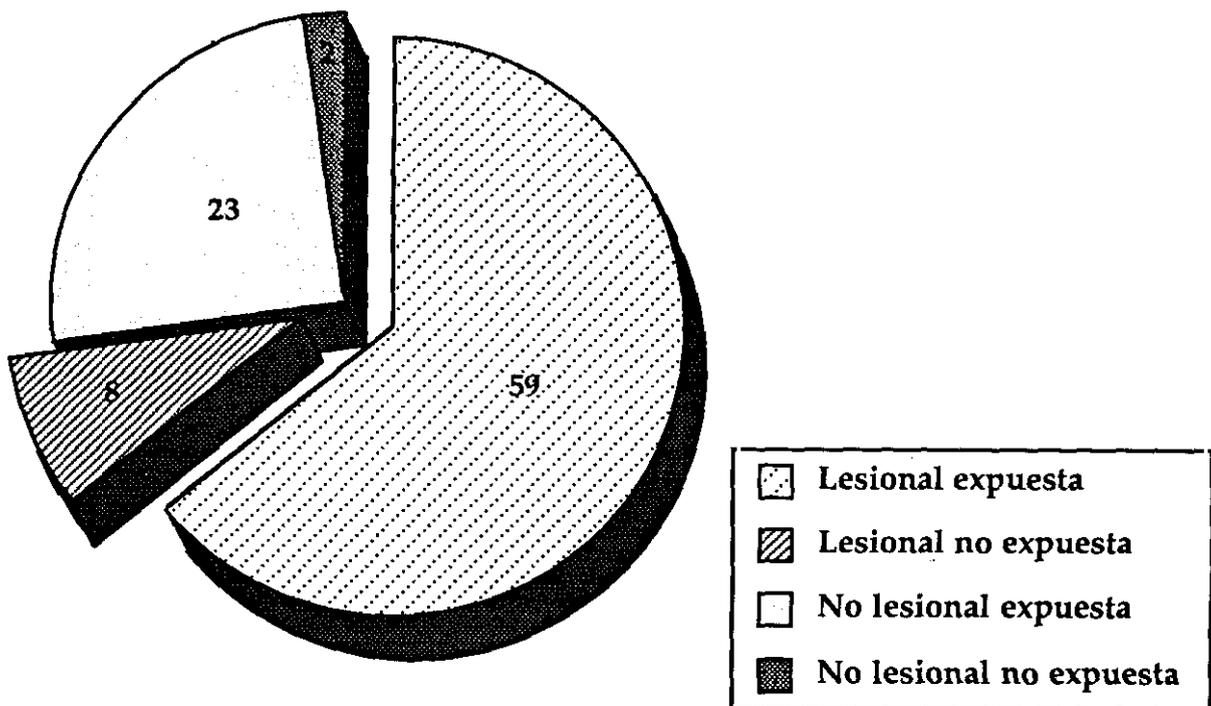


Grafico 2.- FRECUENCIA DE DEPOSITO (UDE).

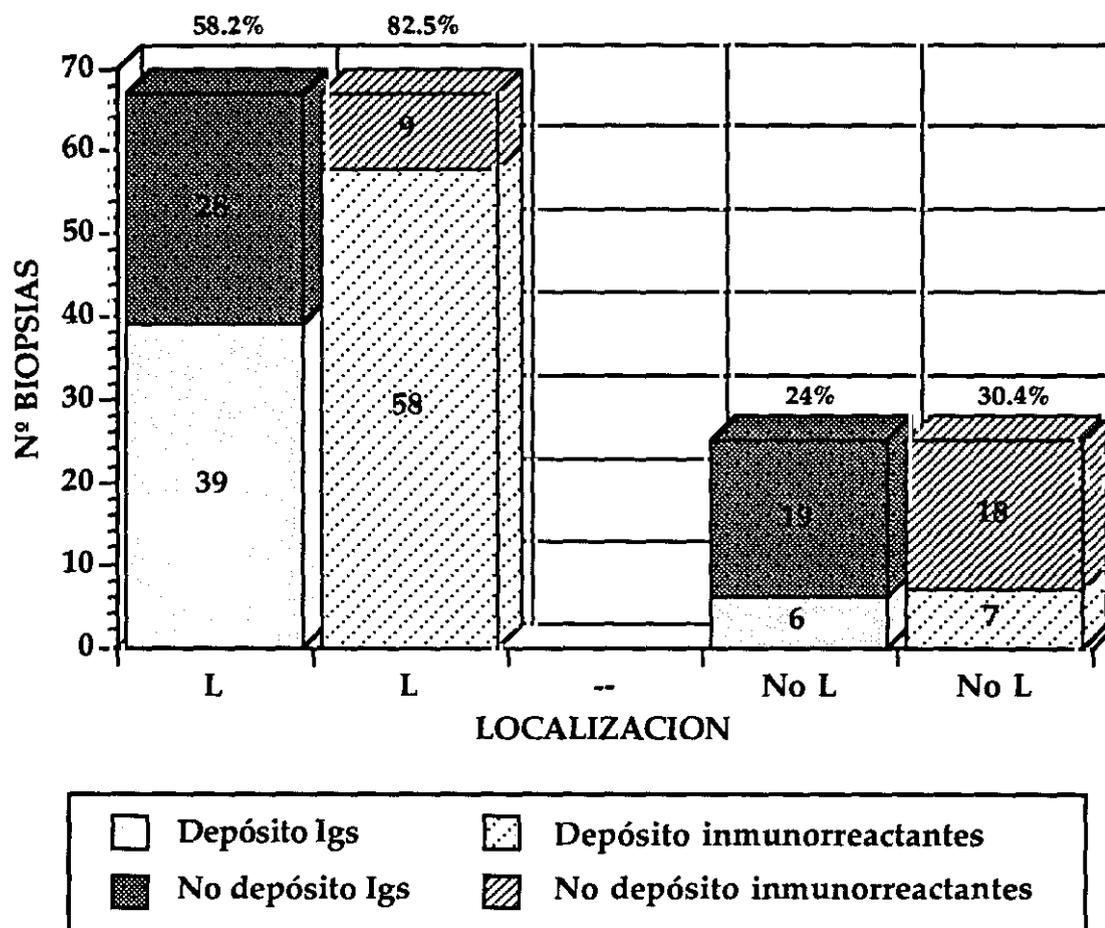


Grafico 3.- COMPOSICION DE INMUNORREACTANTES (UDE).

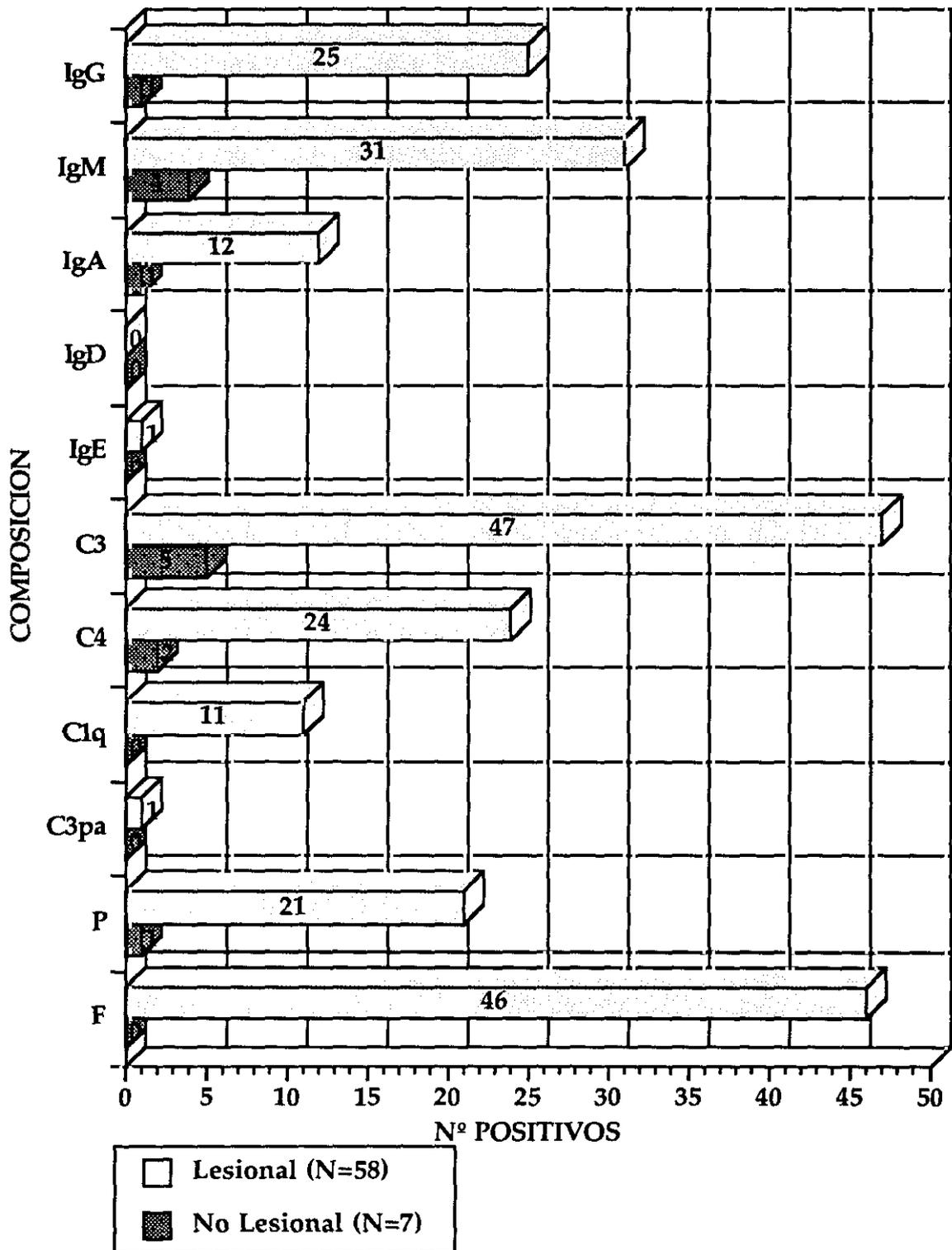


Grafico 4.- DISPOSICION DE LA BANDA (UDE).

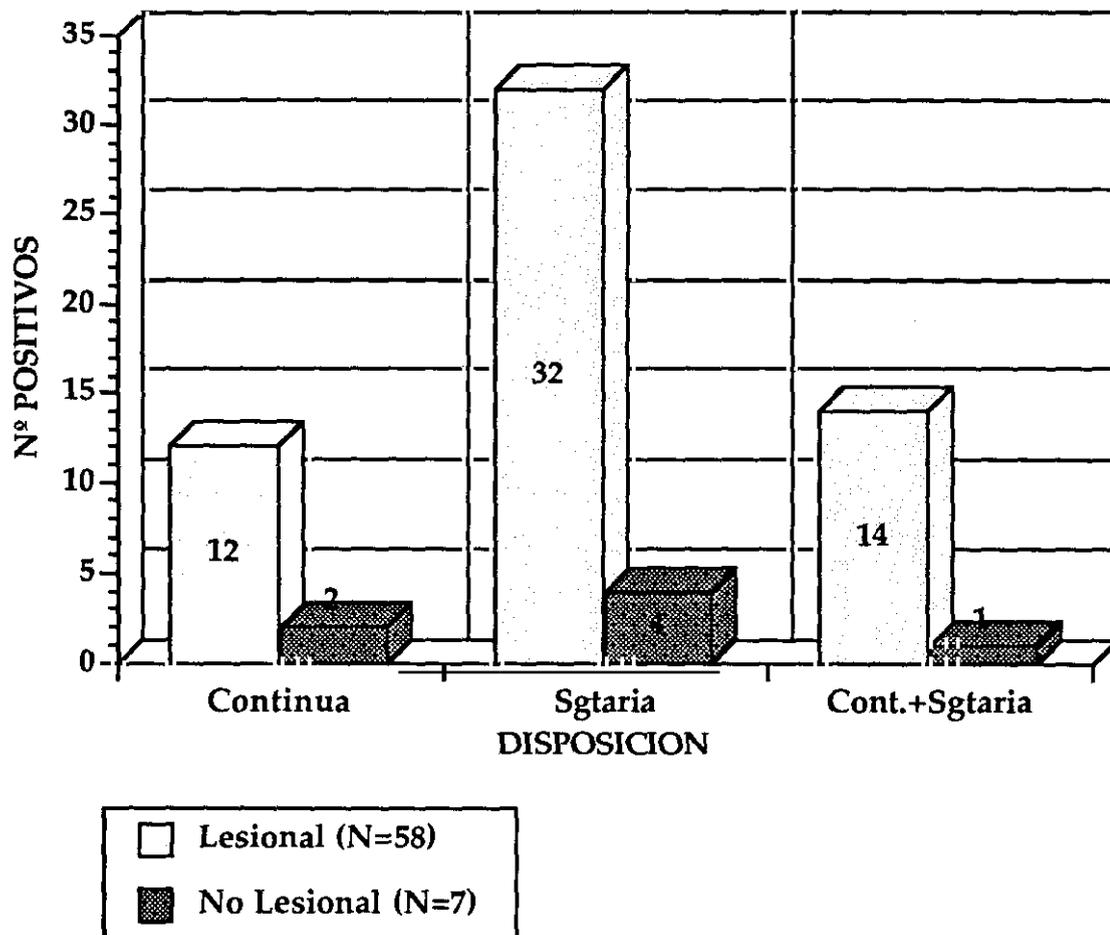


Grafico 5.- PATRON DE LA BANDA (UDE).

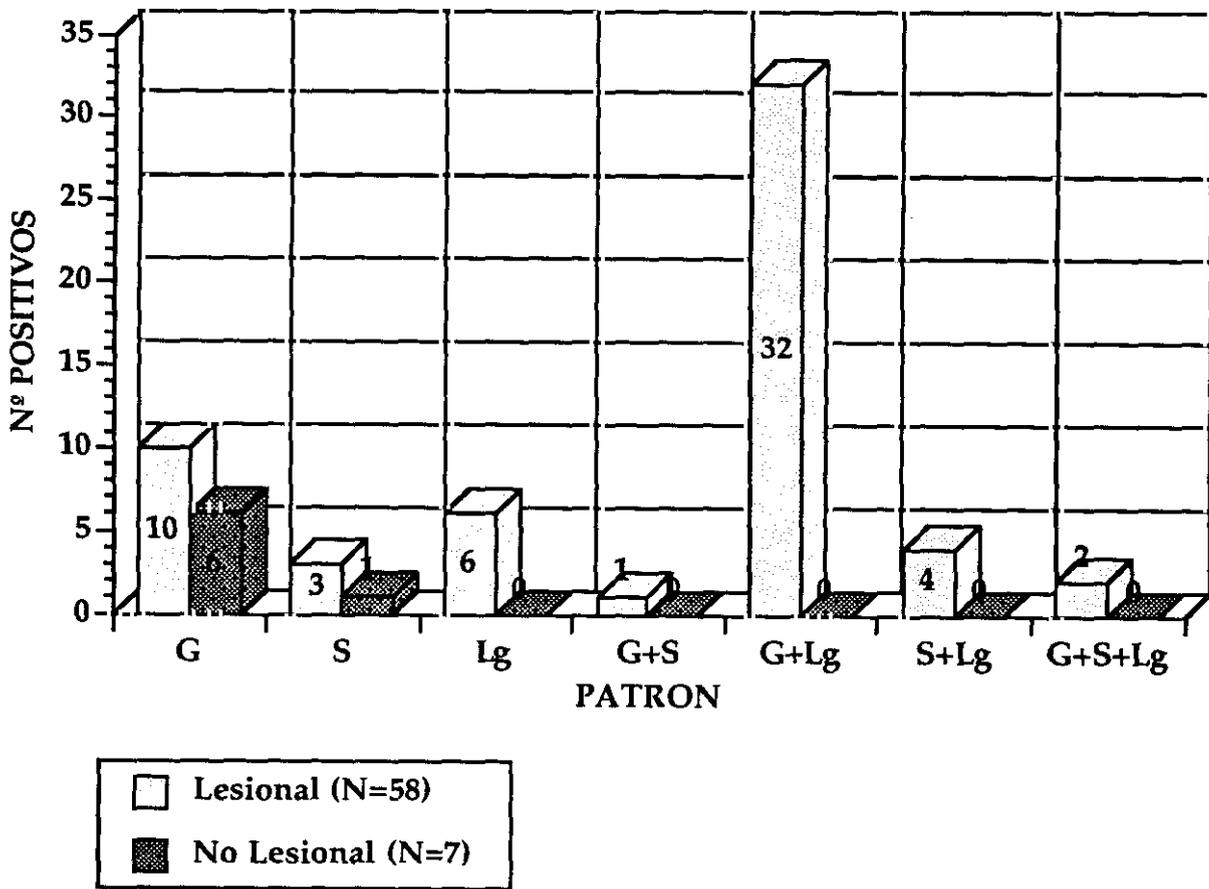


Grafico 6.- INTENSIDAD DE LA BANDA (UDE).

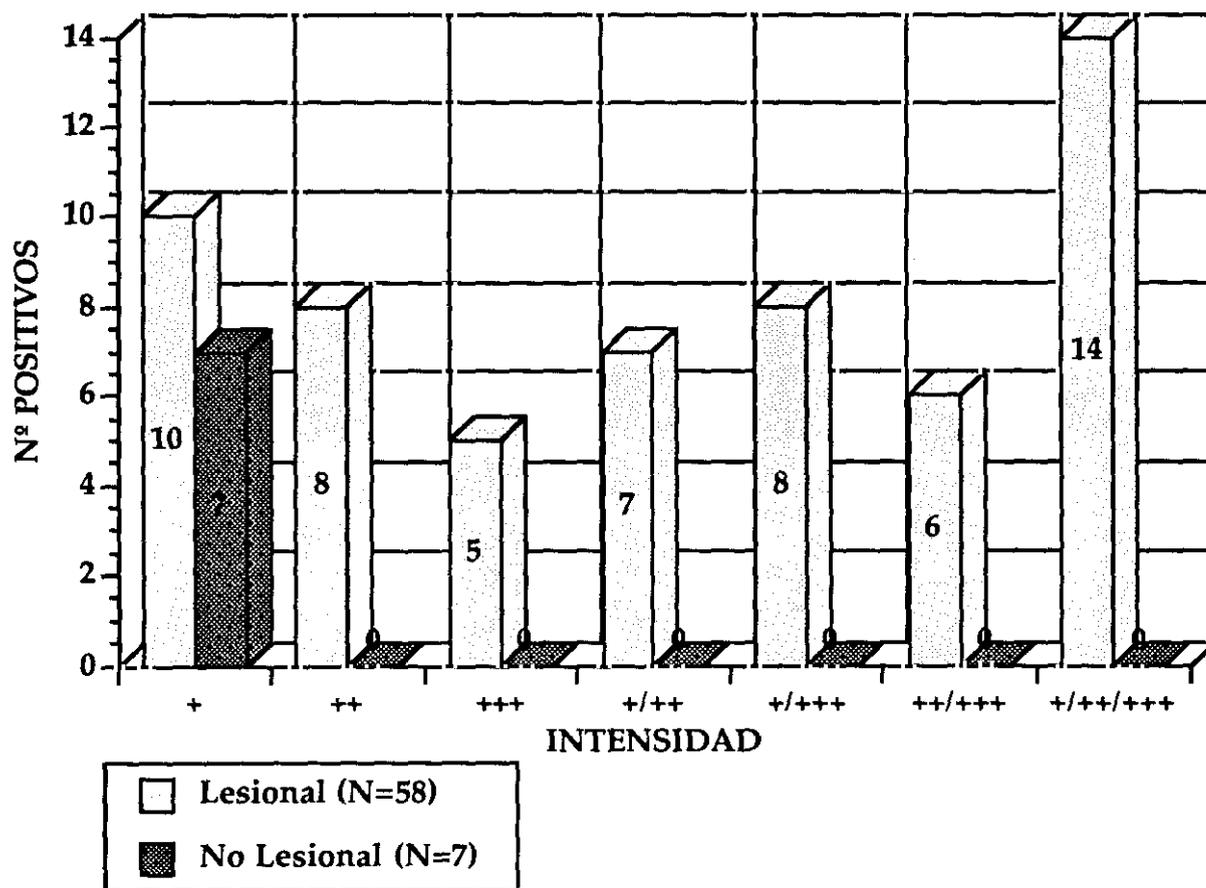


Grafico 7.- GROSOR DE LA BANDA (UDE).

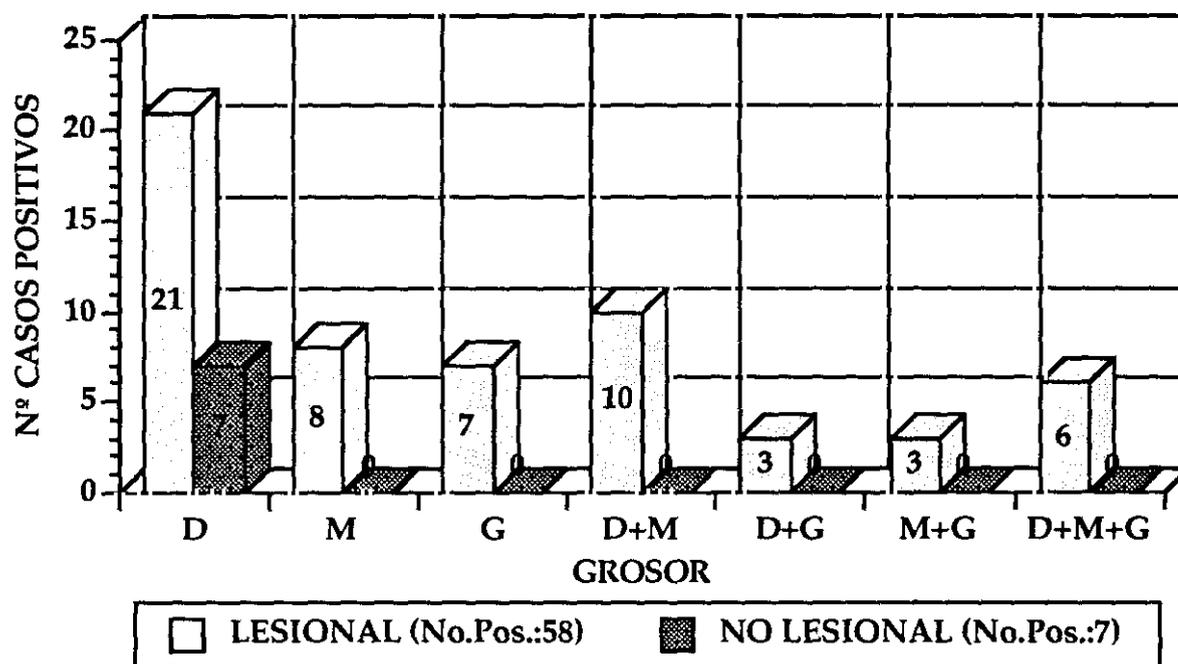


Grafico 8.- RELACION TIPO DE LESION-FRECUENCIA DE DEPOSITO (UDE).

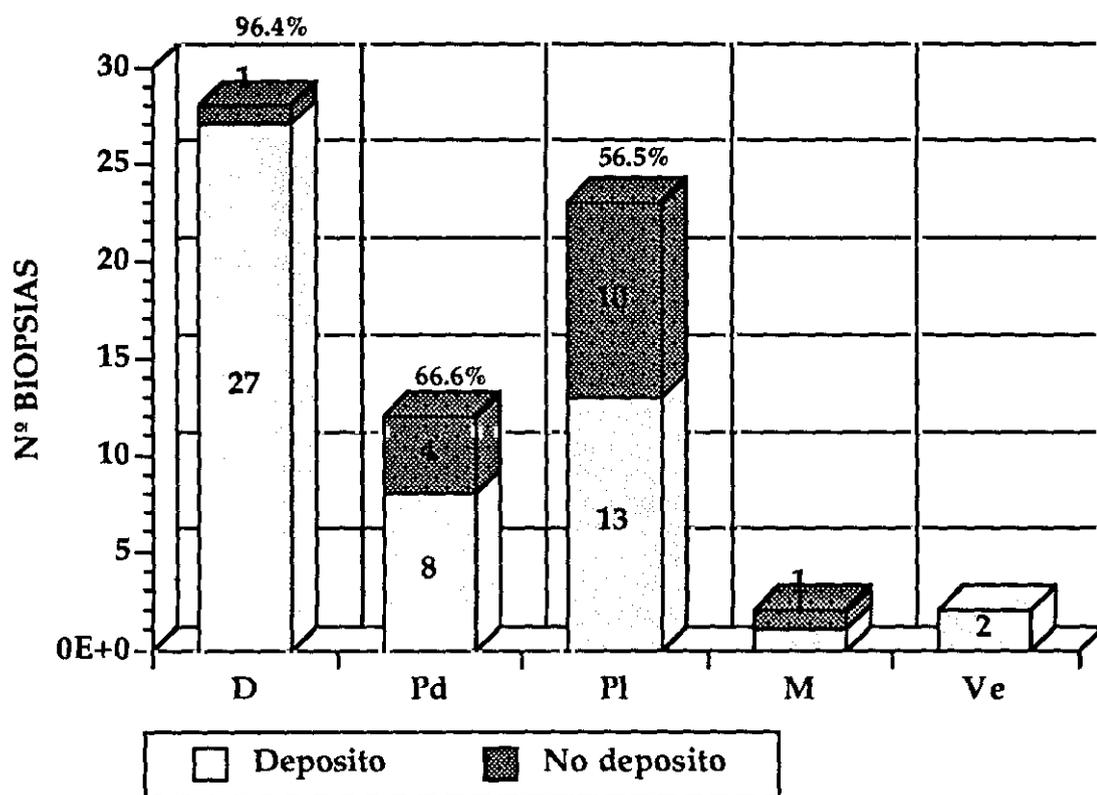


Grafico 9.- FRECUENCIA DE DEPOSITO (VASOS DERMICOS).

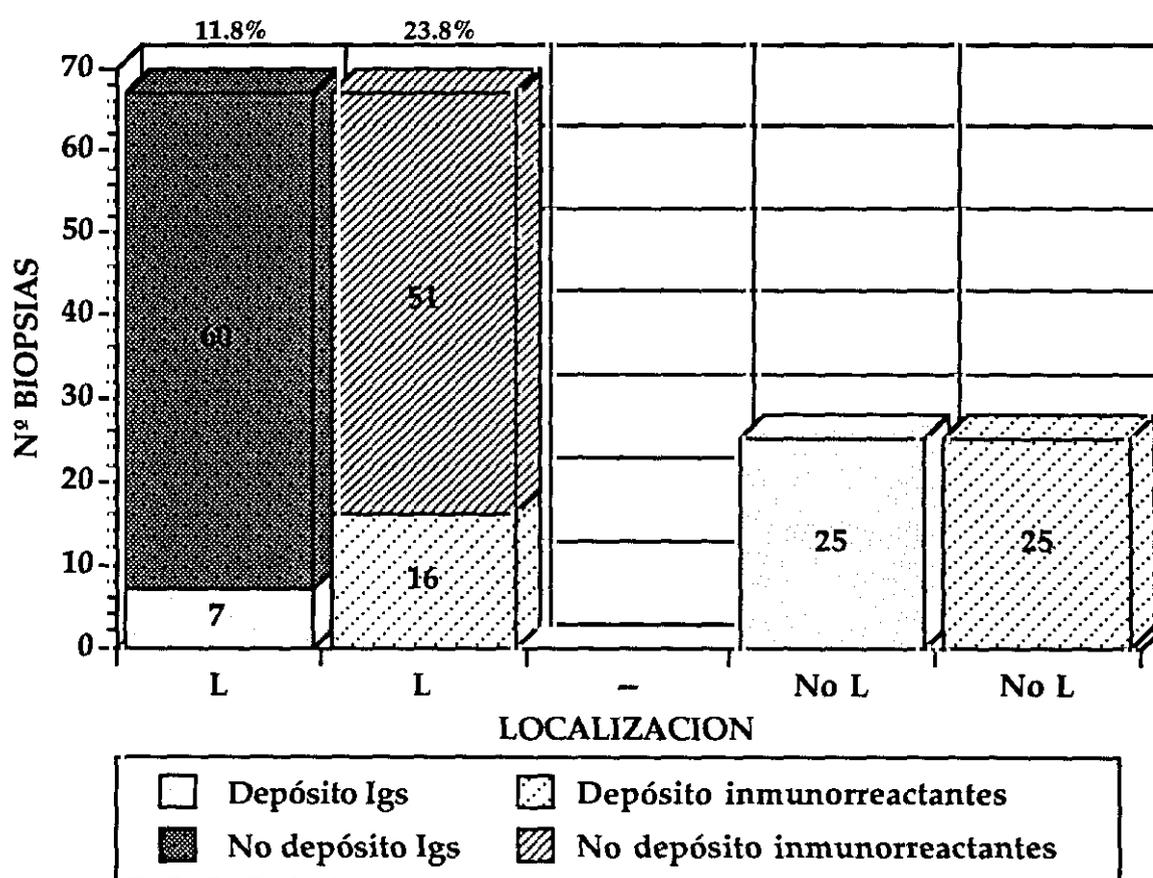
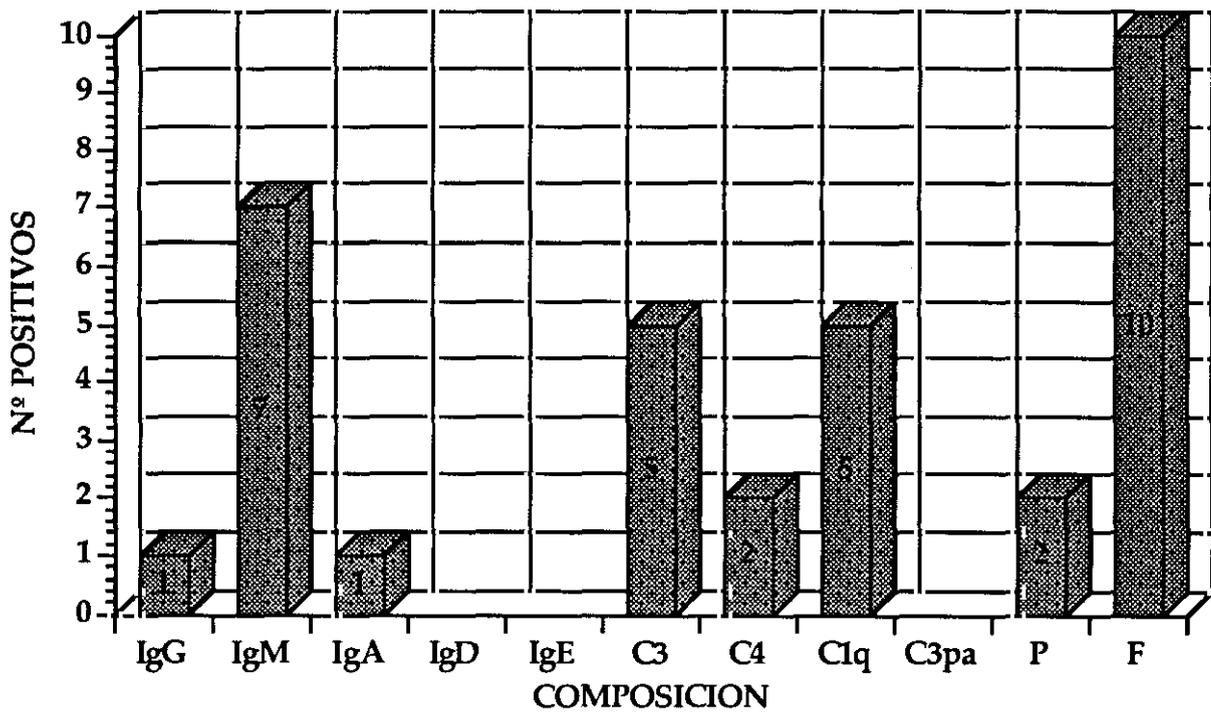


Grafico 10.- COMPOSICION DE INMUNORREACTANTES (VASOS DERMICOS).



LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO SUBAGUDO.

Grafico 11.- LOCALIZACION DE LAS BIOPSIAS.

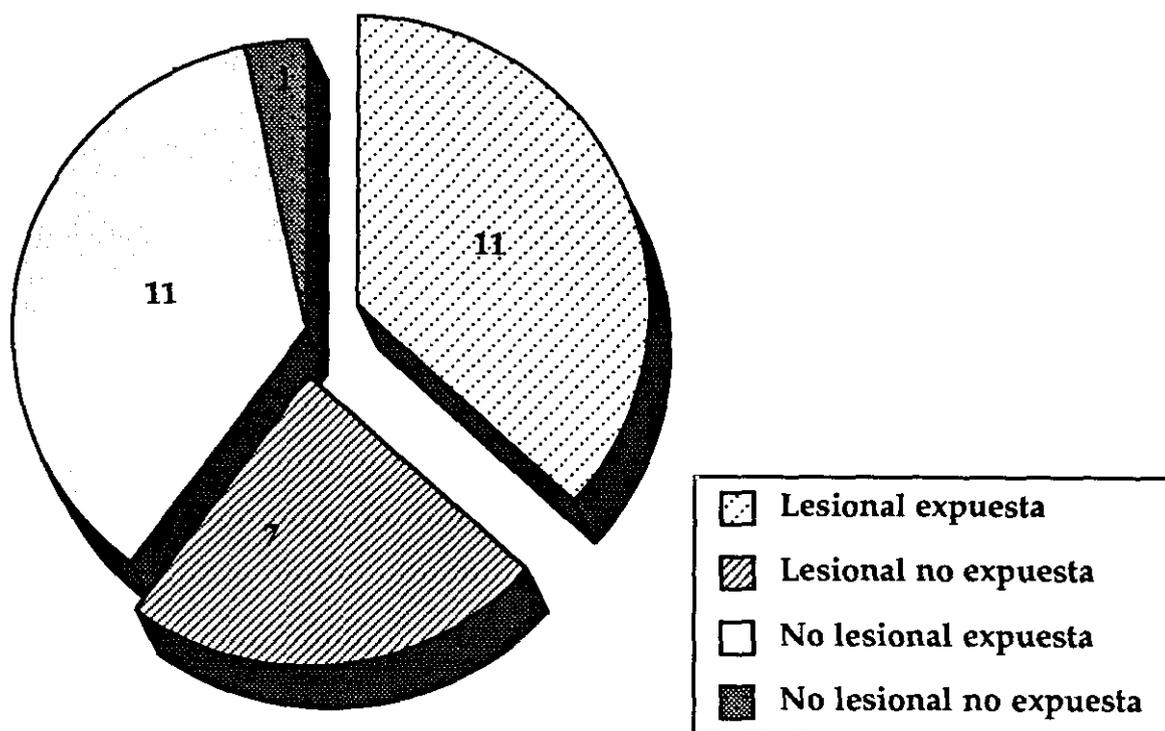


Grafico 12.- FRECUENCIA DE DEPOSITO (UDE).

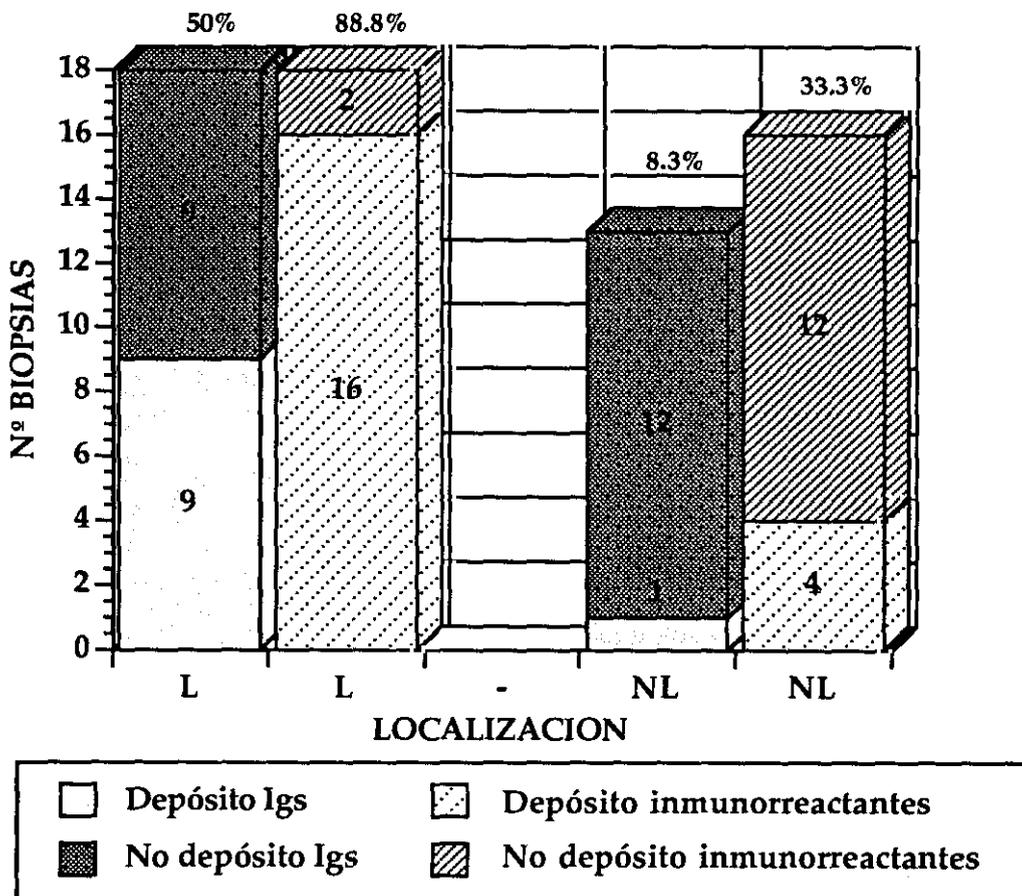


Grafico 13.- COMPOSICION DE INMUNORREACTANTES (UDE).

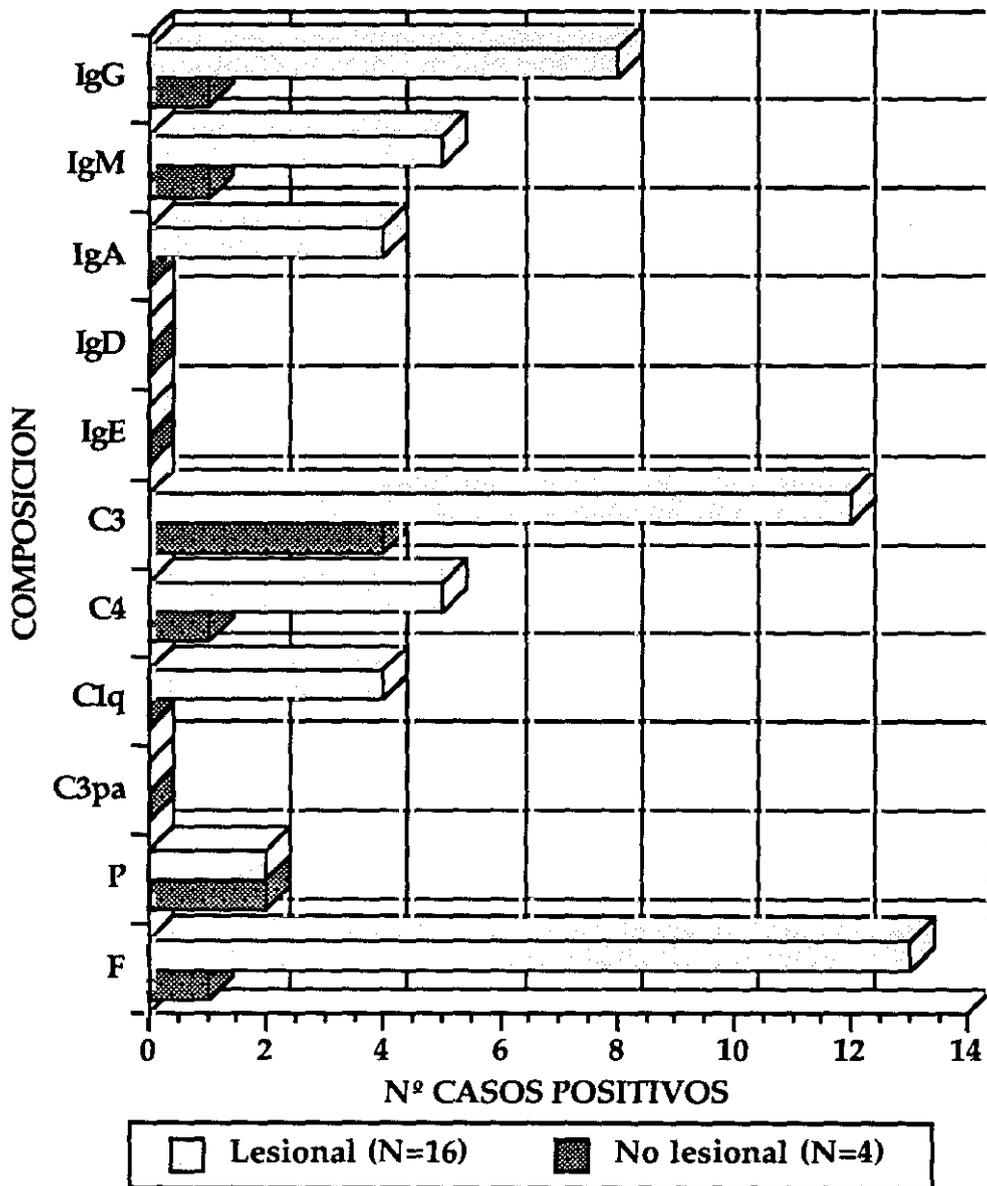


Grafico 14.- DISPOSICION DE LA BANDA EN PIEL LESIONAL (UDE).

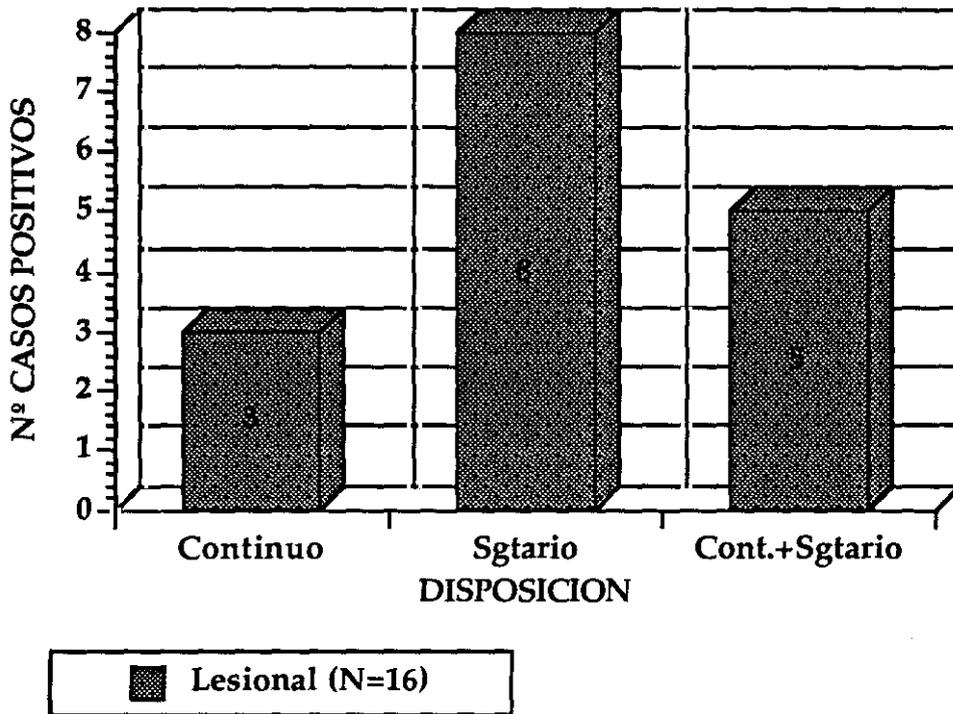


Grafico 15.- INTENSIDAD DE LA BANDA (UDE).

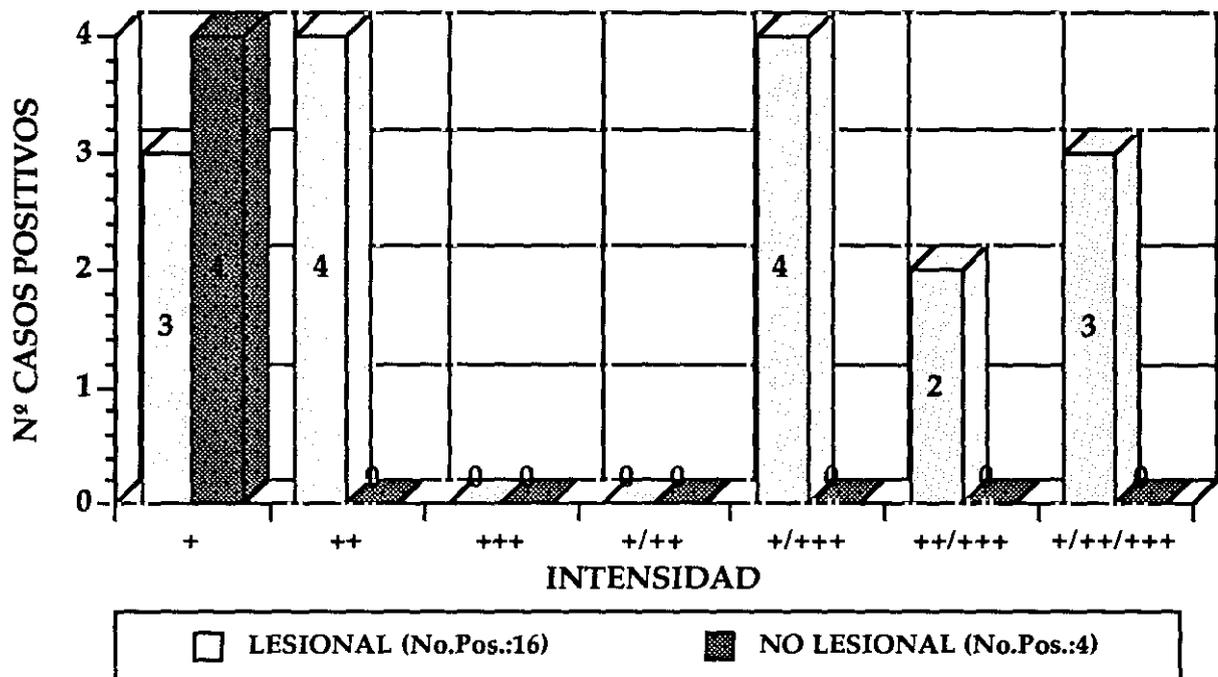


Grafico 16.- GROSOR DE LA BANDA (UDE).

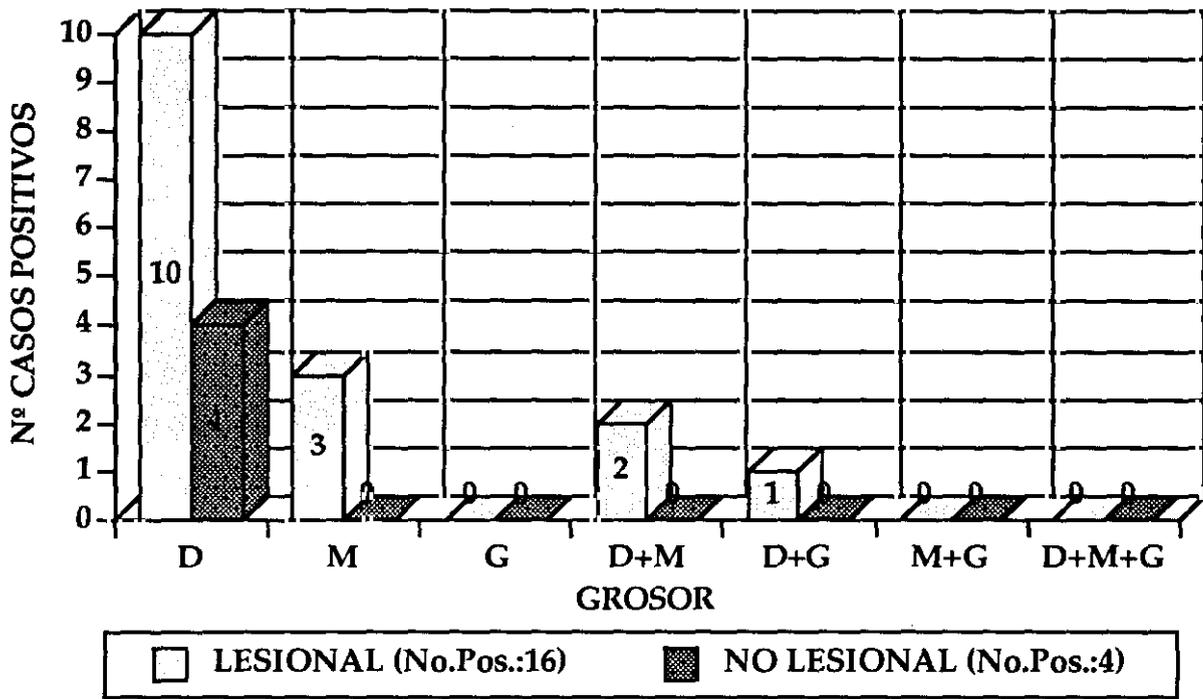


Grafico 17.- FRECUENCIA DE DEPOSITO (VASOS DERMICOS).

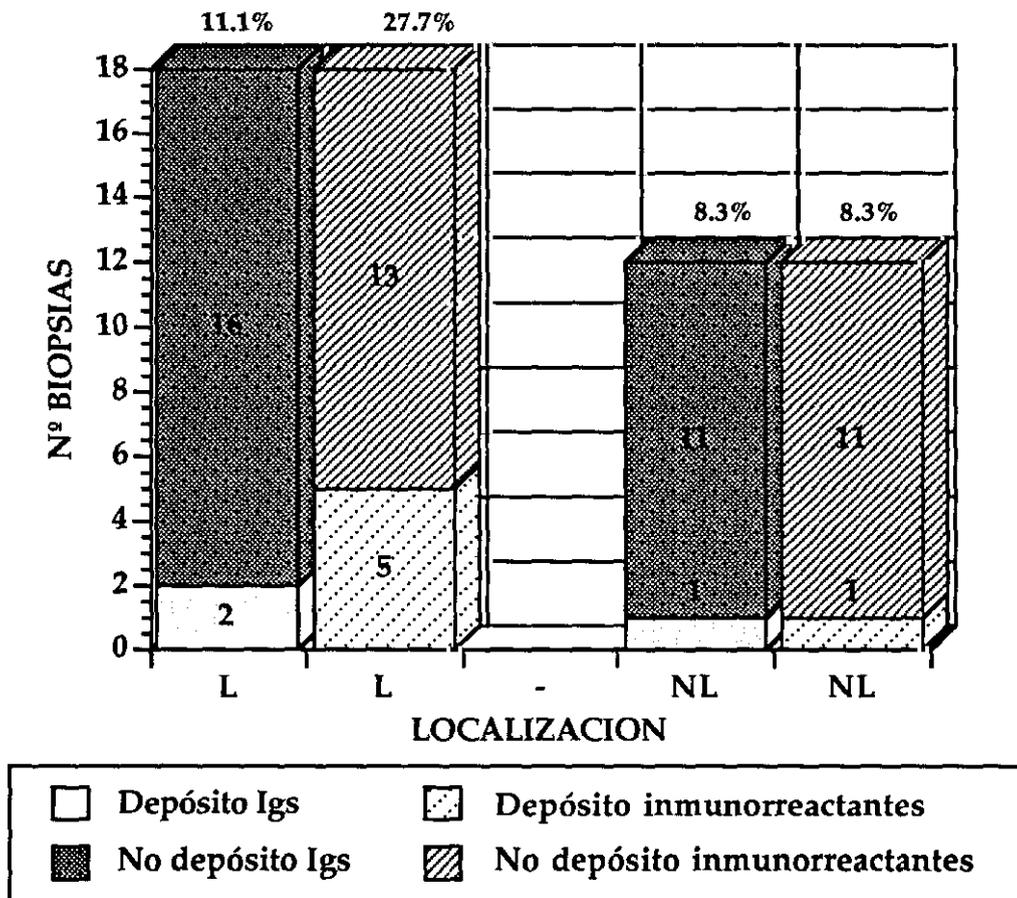
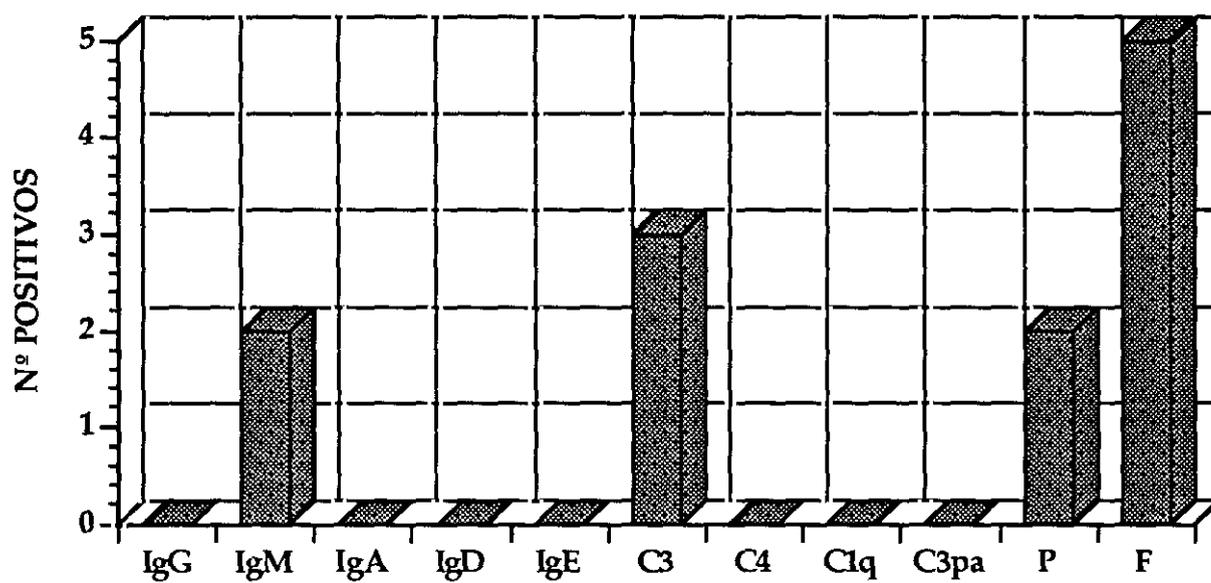


Grafico 18.- COMPOSICION DE INMUNORREACTANTES (VASOS DERMICOS).



LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

Grafico 19.- LOCALIZACION DE LAS BIOPSIAS.

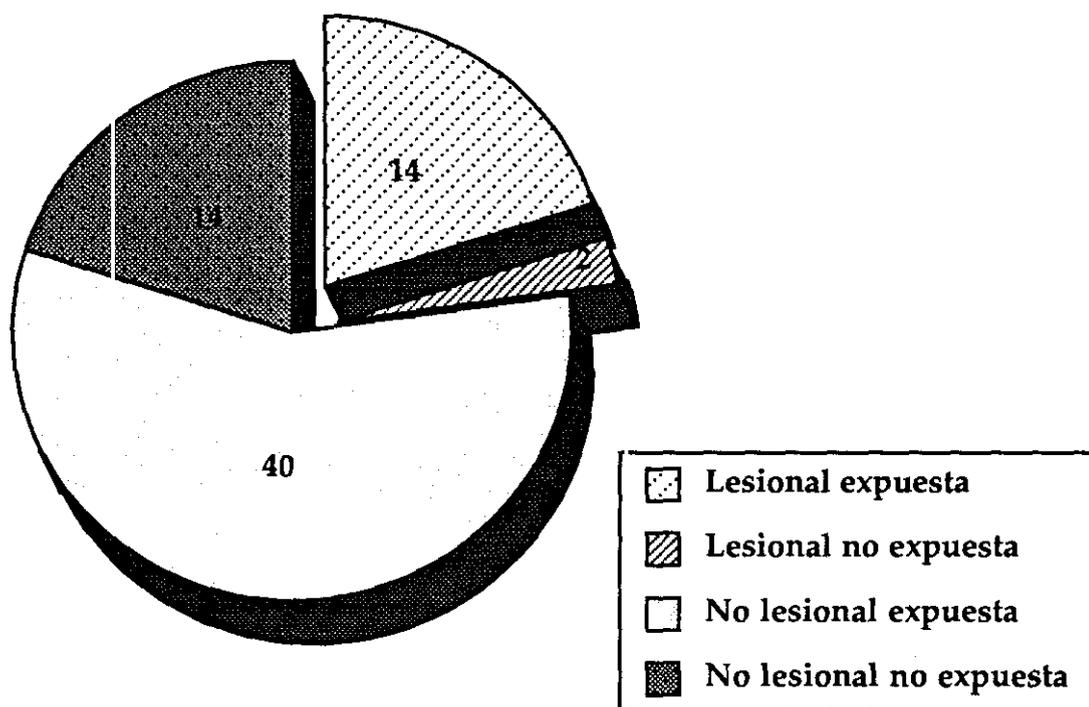


Grafico 20.- FRECUENCIA DE DEPOSITO DE INMUNOGLOBULINAS (UDE).

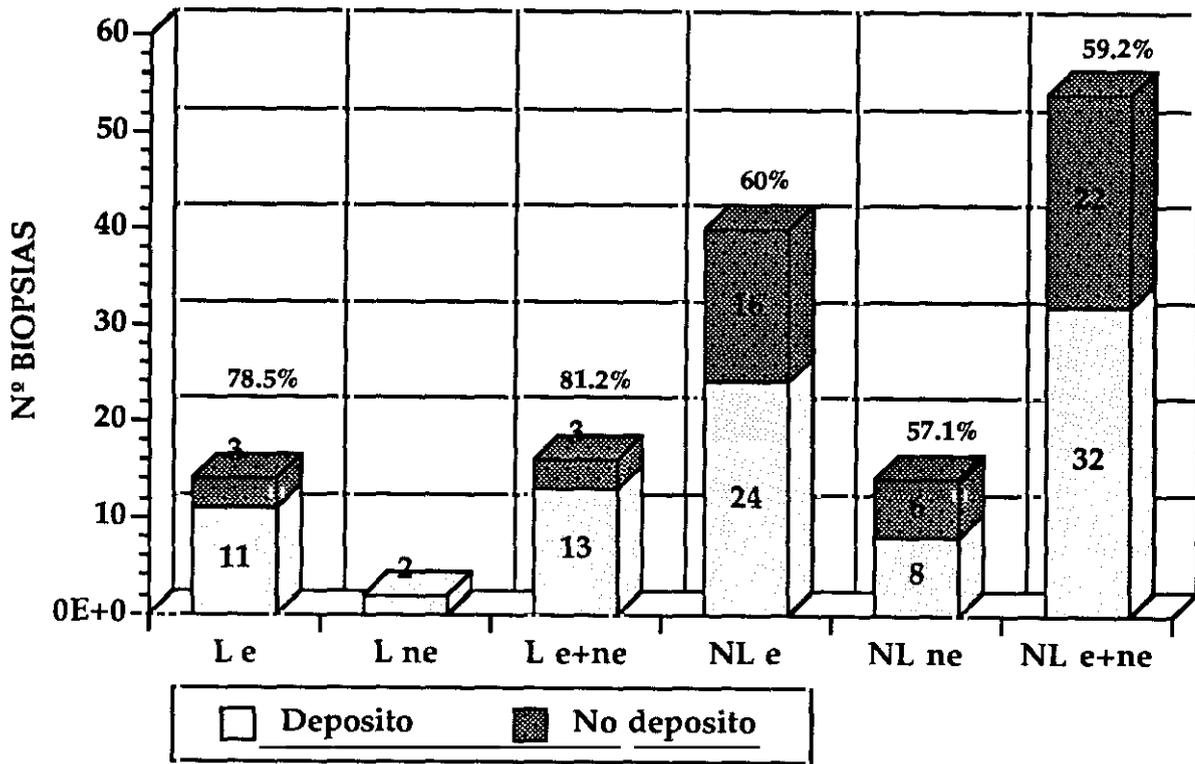


Grafico 21.- FRECUENCIA DE DEPOSITO DE INMUNORREACTANTES (UDE).

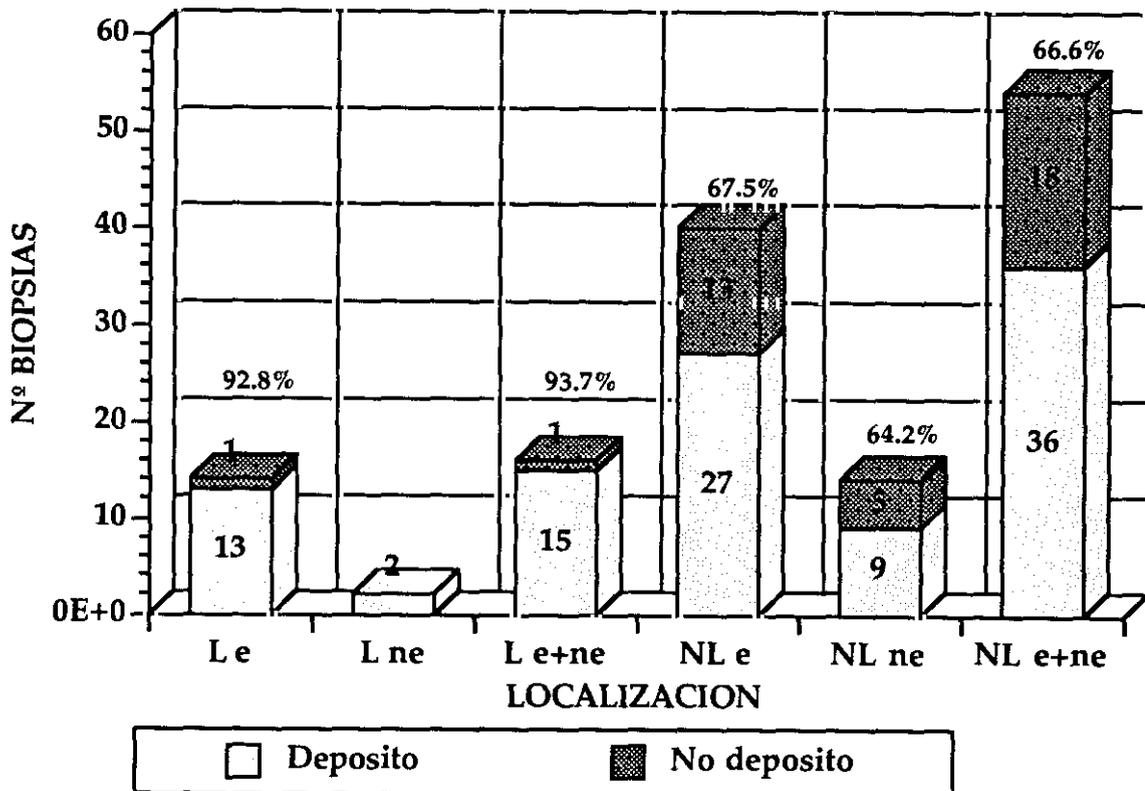


Grafico 22.- COMPOSICION DE INMUNOREACTANTES (UDE).

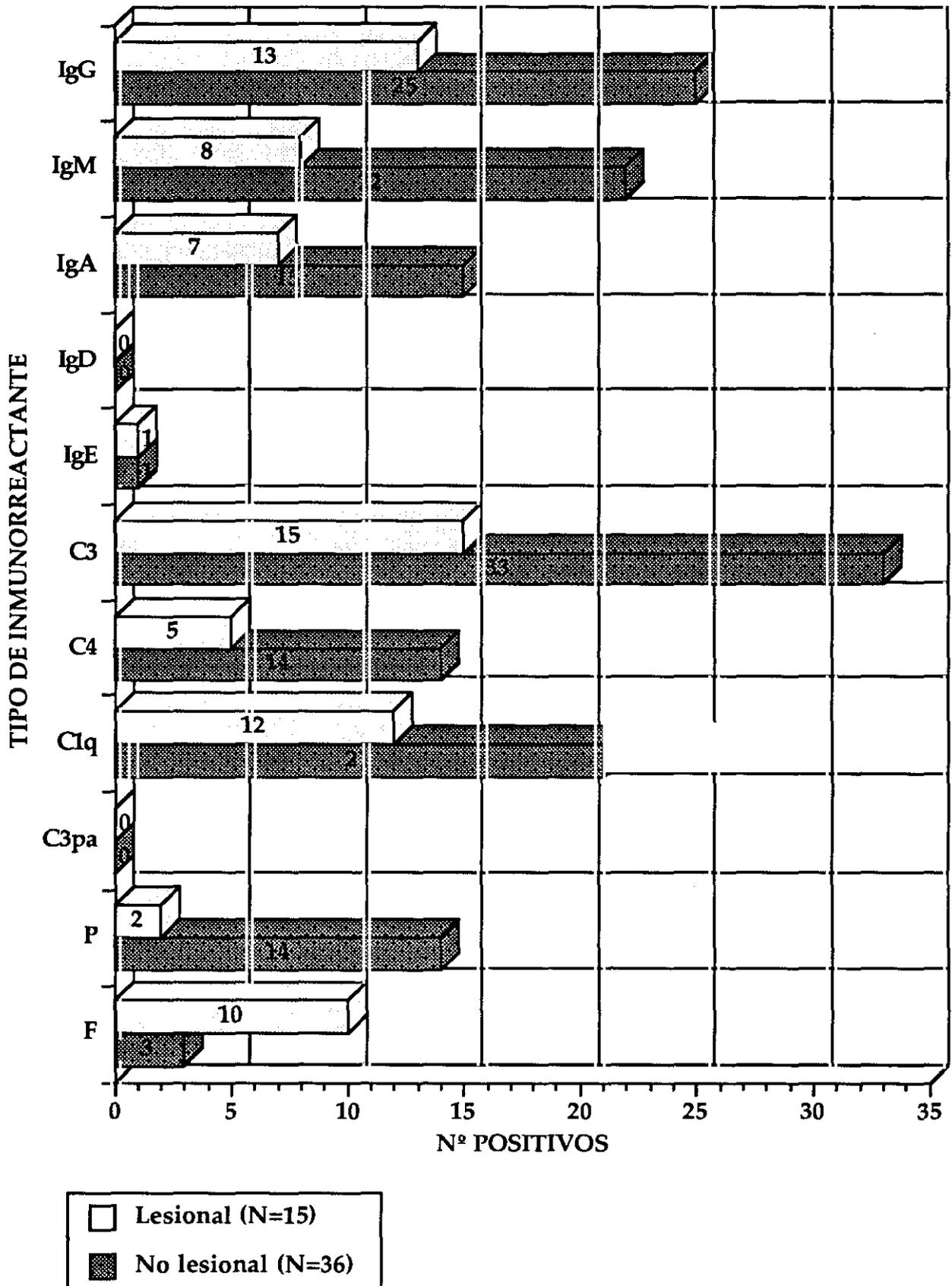


Grafico 23.- SUBTIPOS DE IgG DEPOSITADOS EN LA UDE.

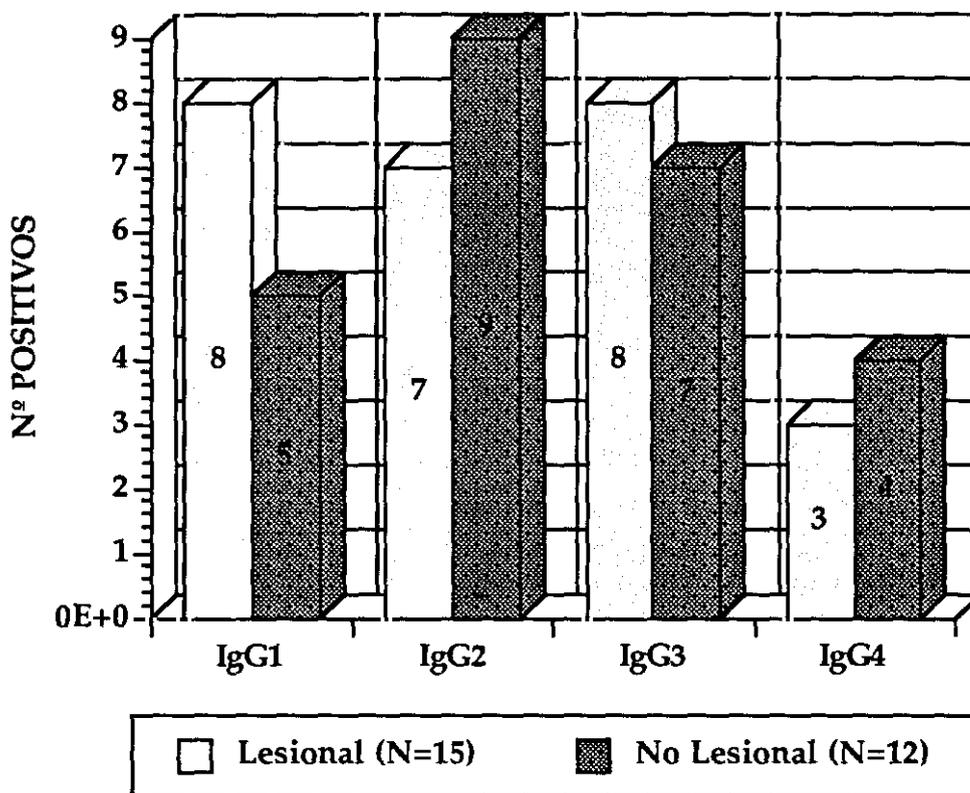


Grafico 24.- DISPOSICION DE LA BANDA (UDE).

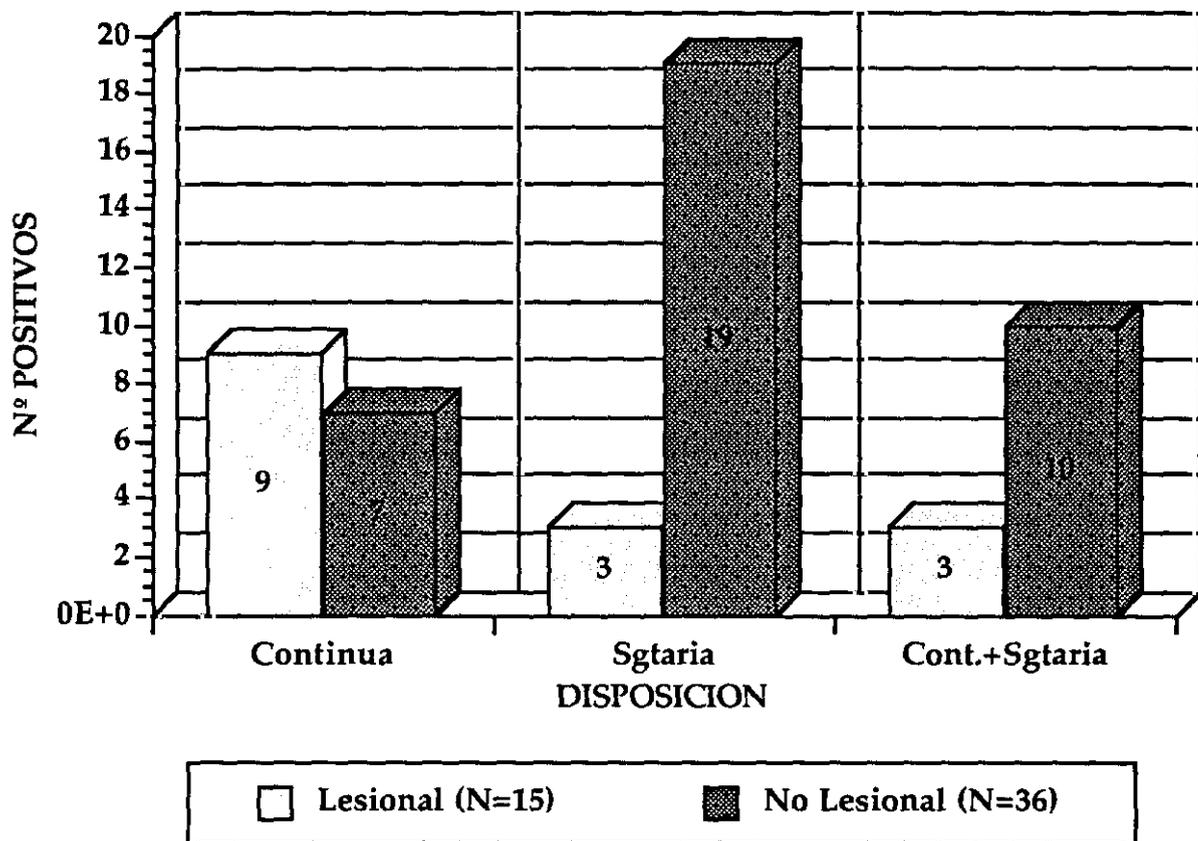


Grafico 25.- PATRON DE LA BANDA (UDE).

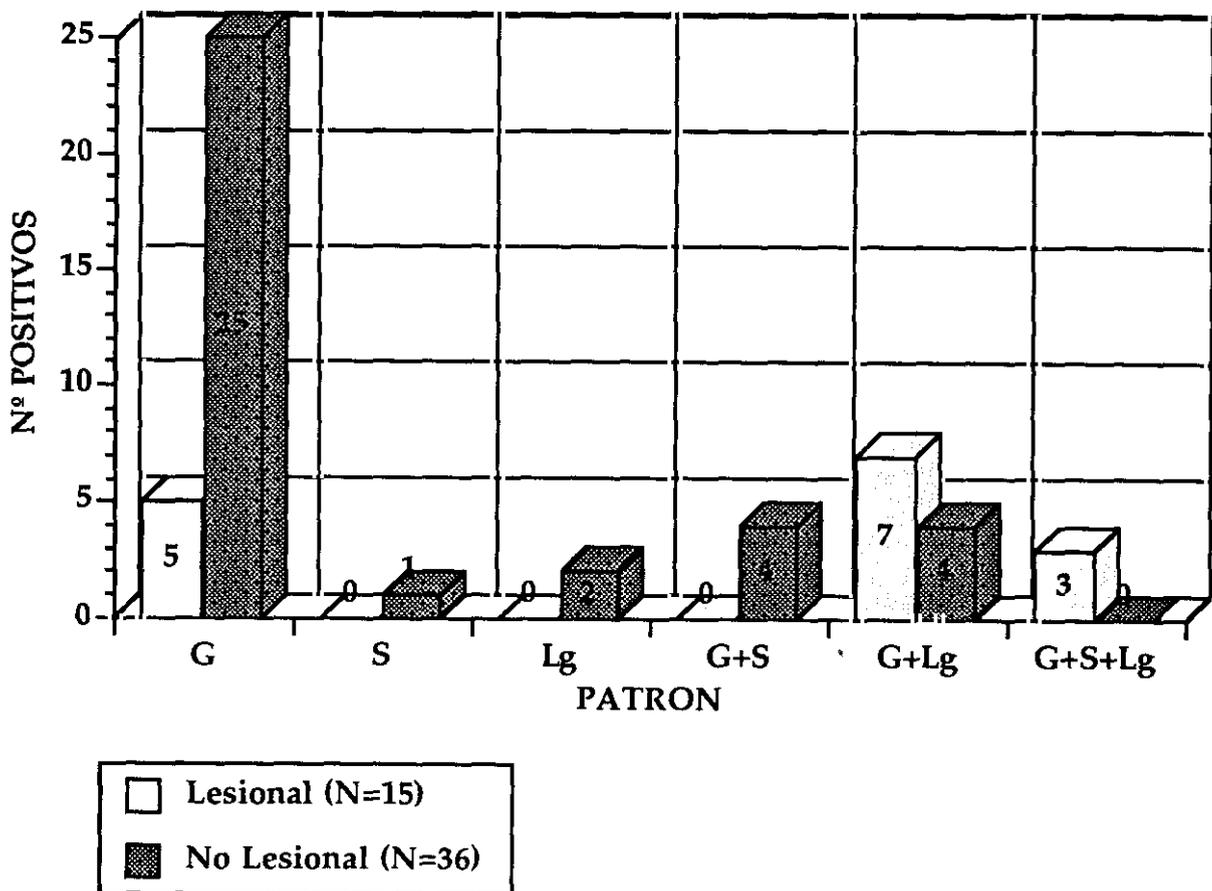


Grafico 26.- INTENSIDAD DE LA BANDA (UDE).

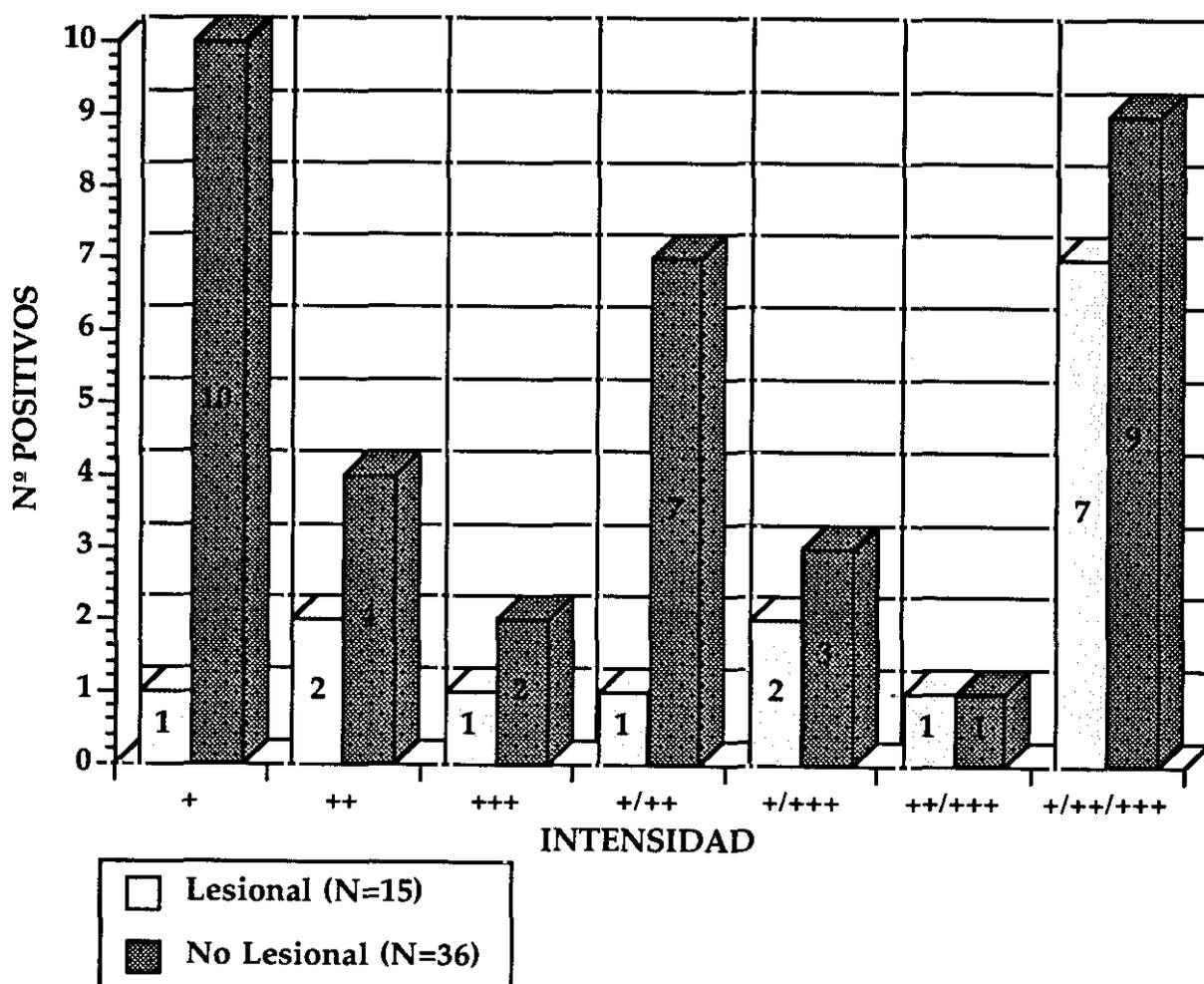


Grafico 27.- GROSOR DE LA BANDA (UDE).

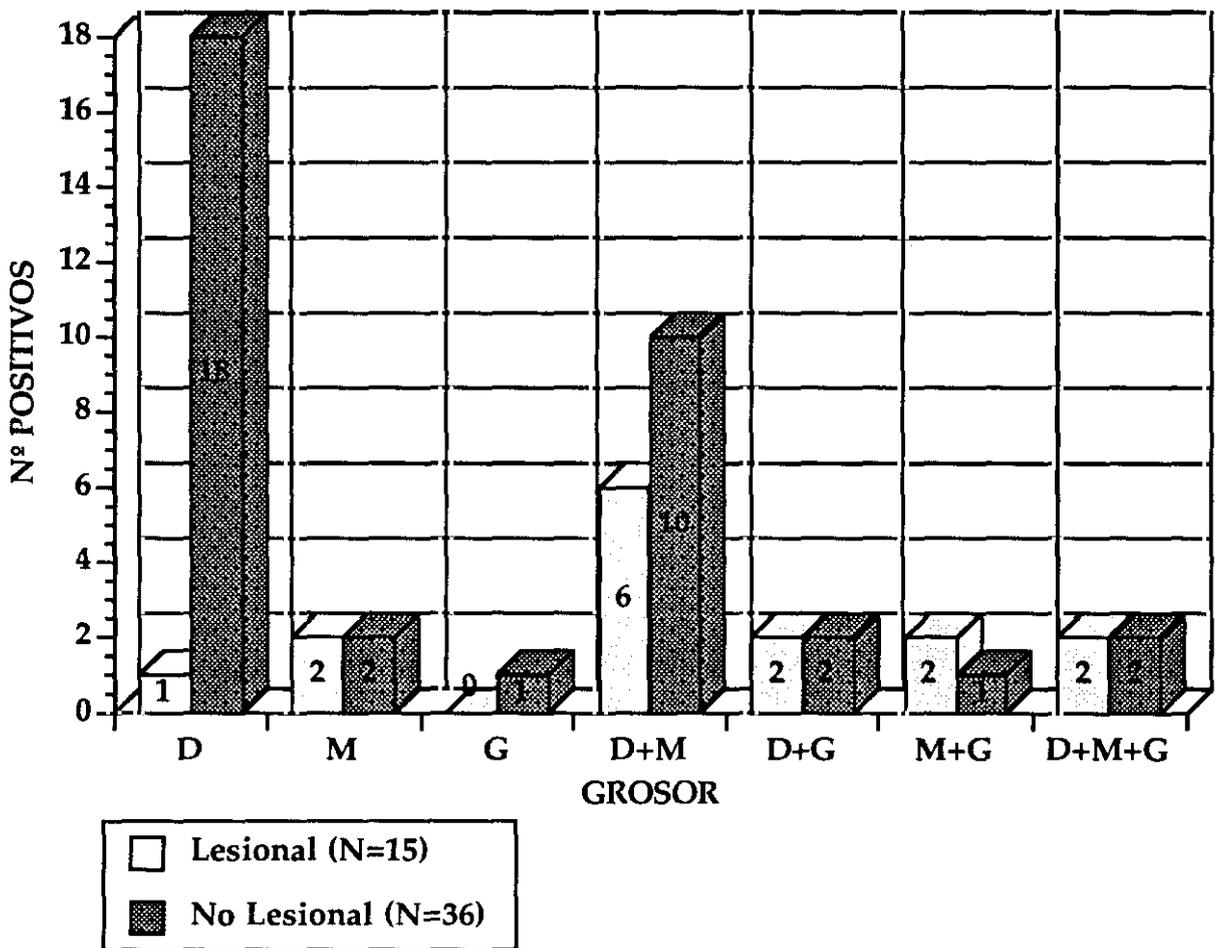


Grafico 28.- FRECUENCIA DE DEPOSITO (VASOS DERMICOS).

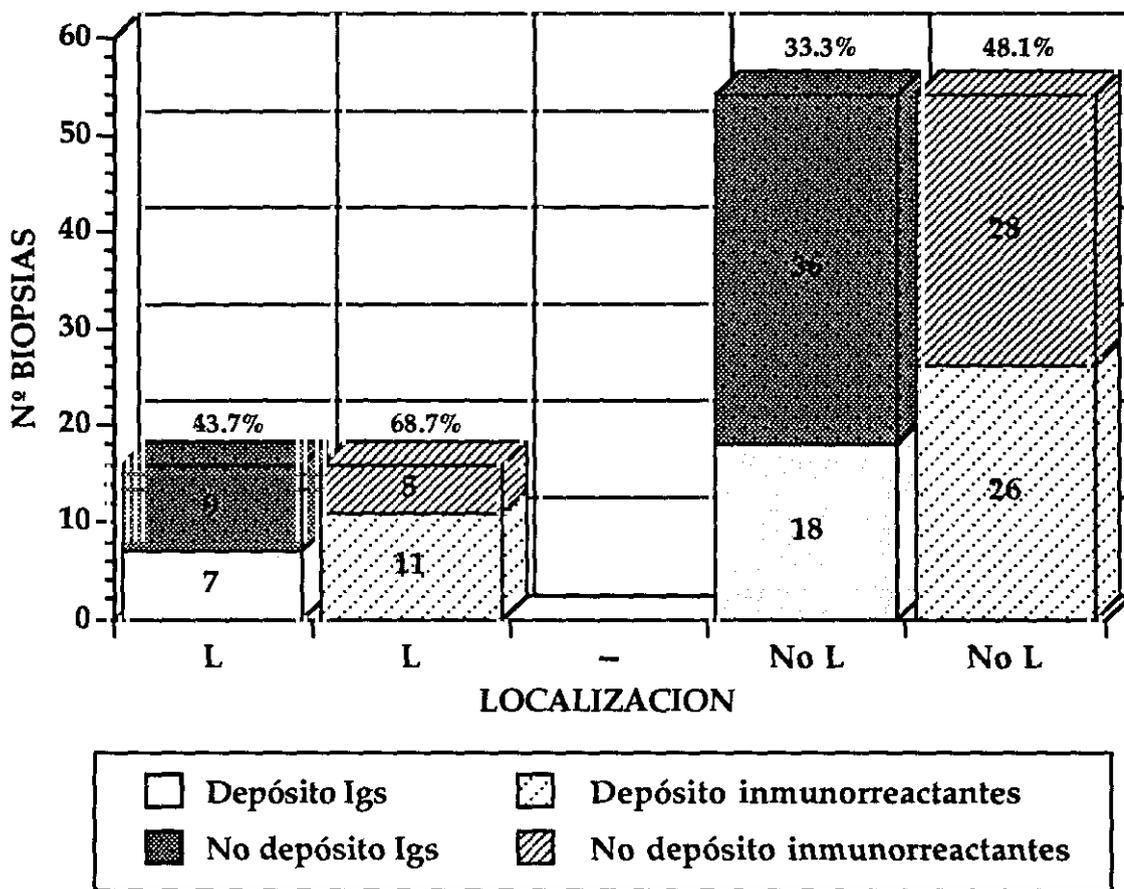
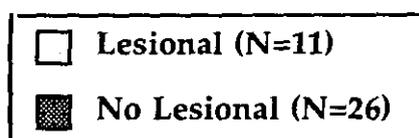
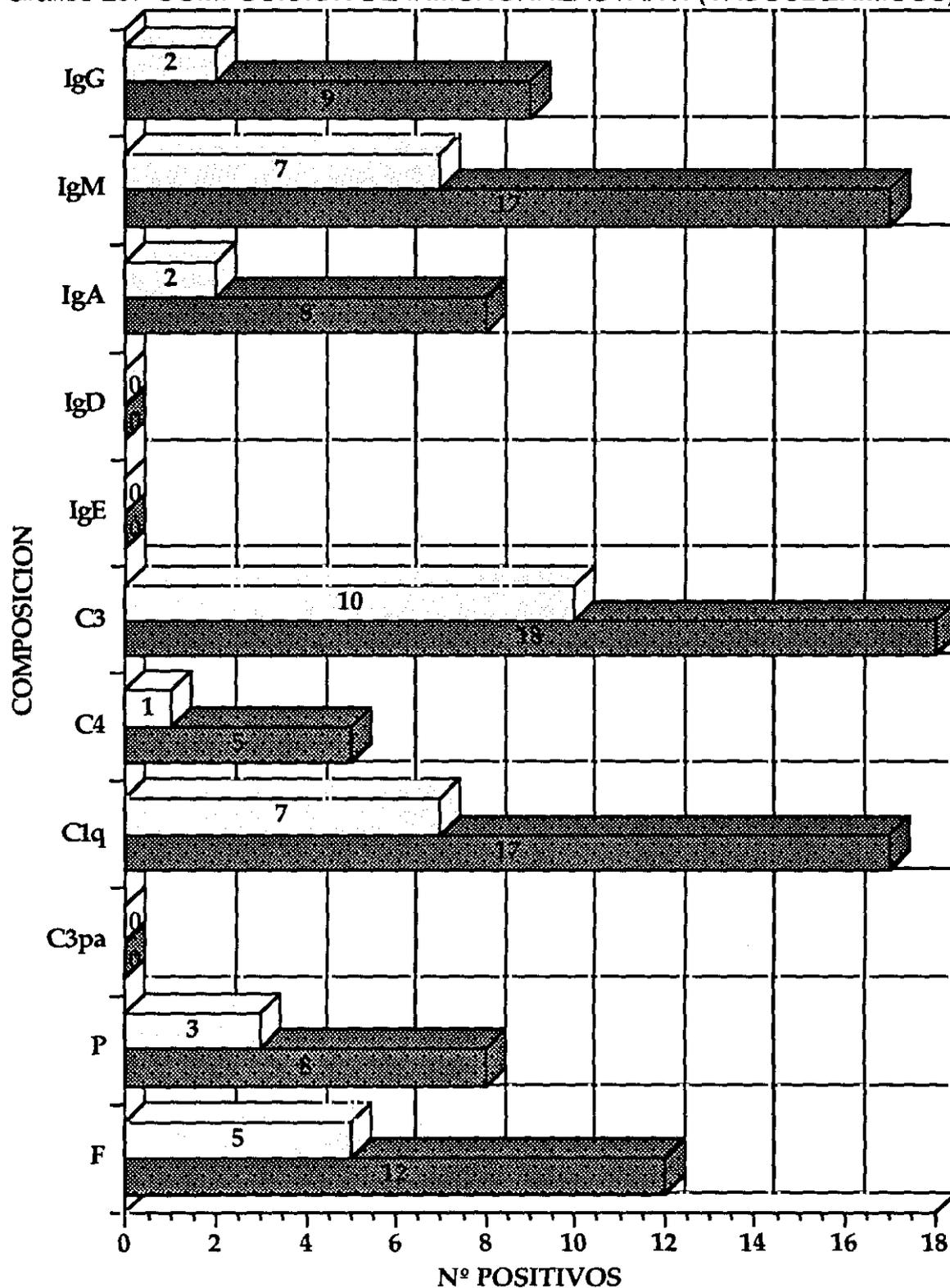


Grafico 29.- COMPOSICION DE INMUNORREACTANT. (VASOSDERMICOS).



ESTUDIO COMPARATIVO LEEC-LECS-LES.

Grafico 30.- FRECUENCIA DE DEPOSITO EN PIEL LESIONAL (UDE).

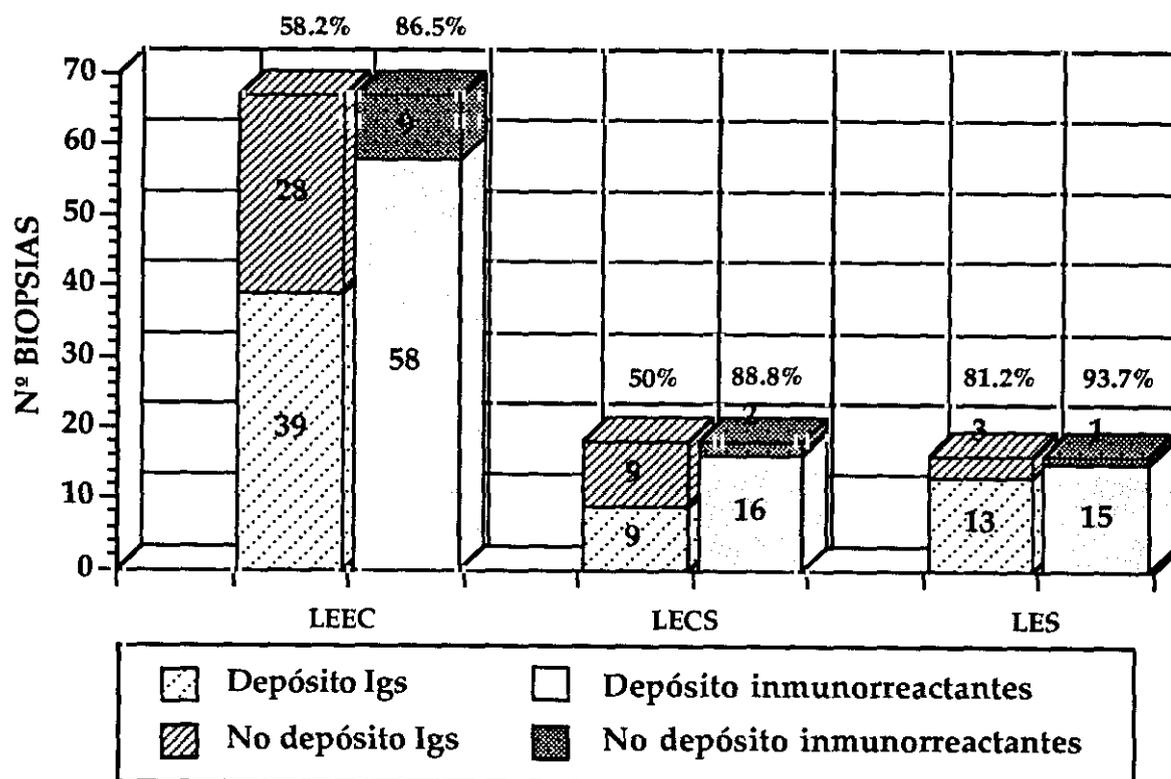


Grafico 31.- FRECUENCIA DE DEPOSITO EN PIEL NO LESIONAL (UDE).

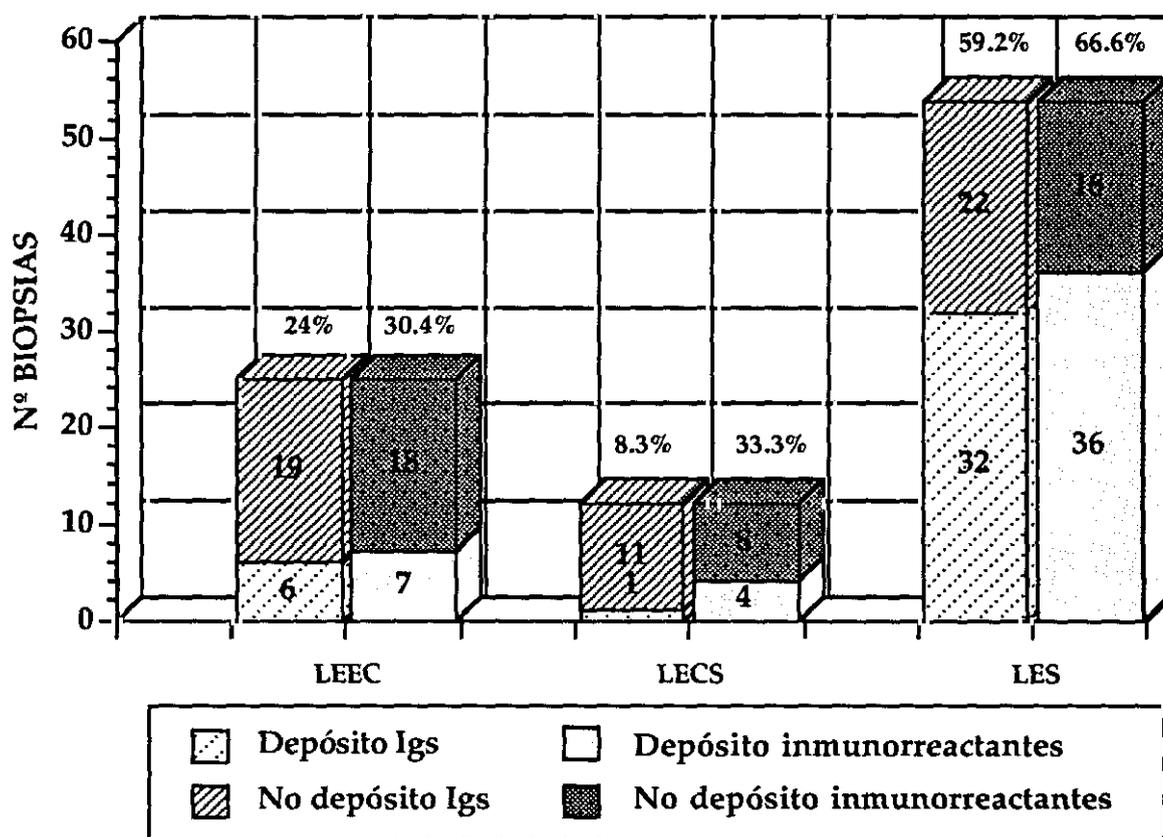


Grafico 32.- COMPOSICION DE INMUNOREACTANTES EN PIEL LESIONAL (UDE).

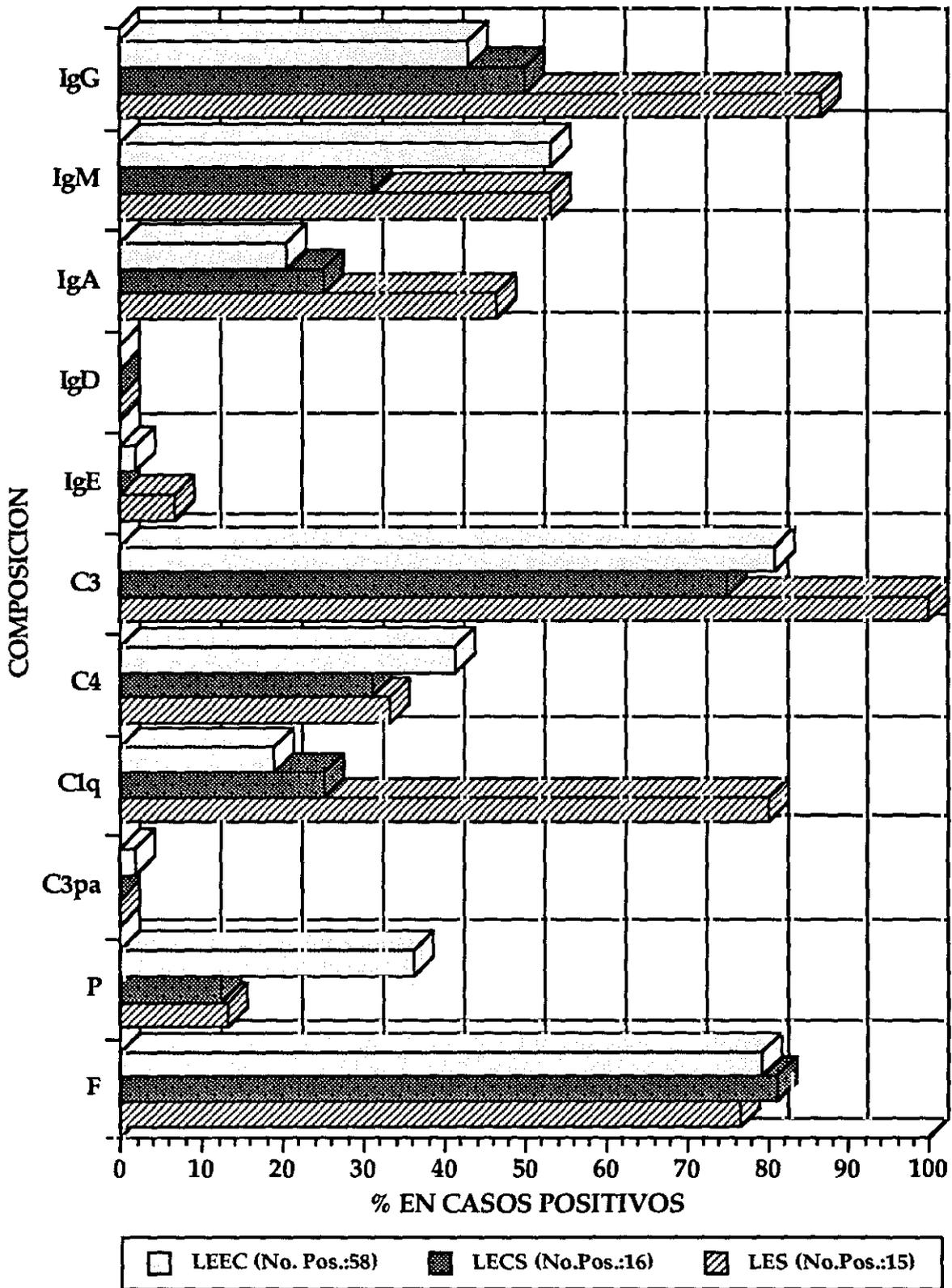


Grafico 33.- COMPOSICION DE INMUNORREACTANTES EN PIEL NO LESIONAL (UDE).

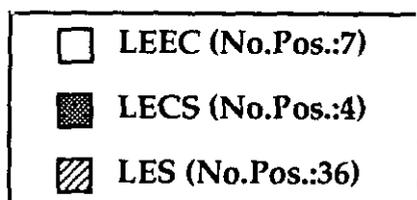
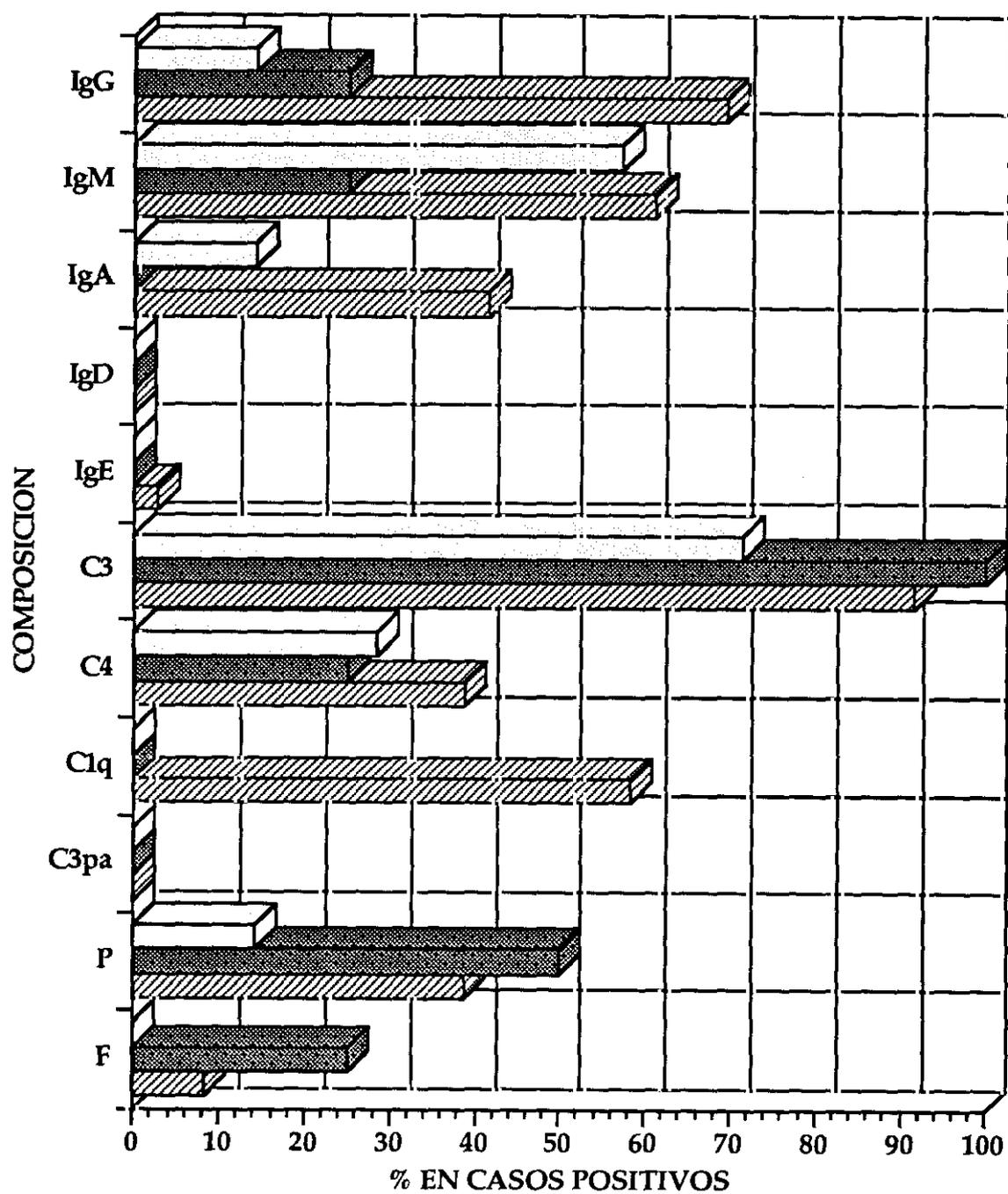


Grafico 34.- DISPOSICION DE LA BANDA EN PIEL LESIONAL (UDE).

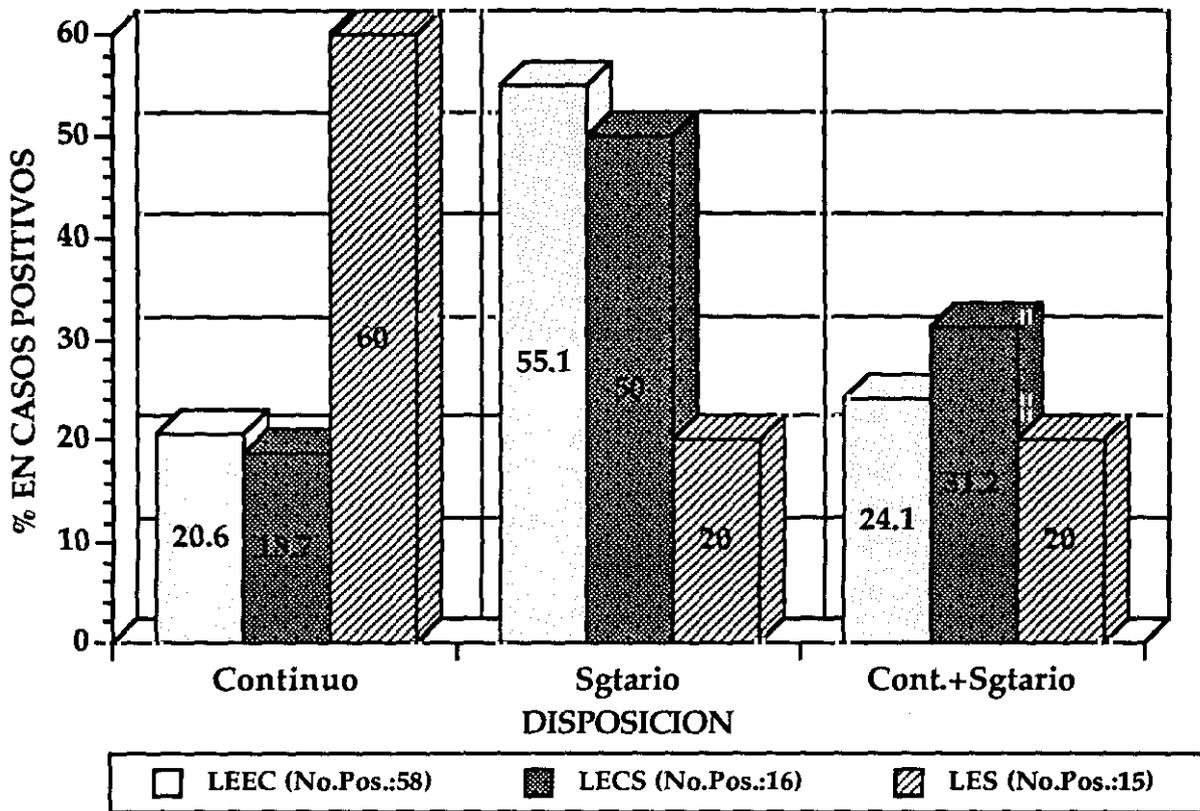


Grafico 35.- DISPOSICION DE LA BANDA EN PIEL NO LESIONAL (UDE).

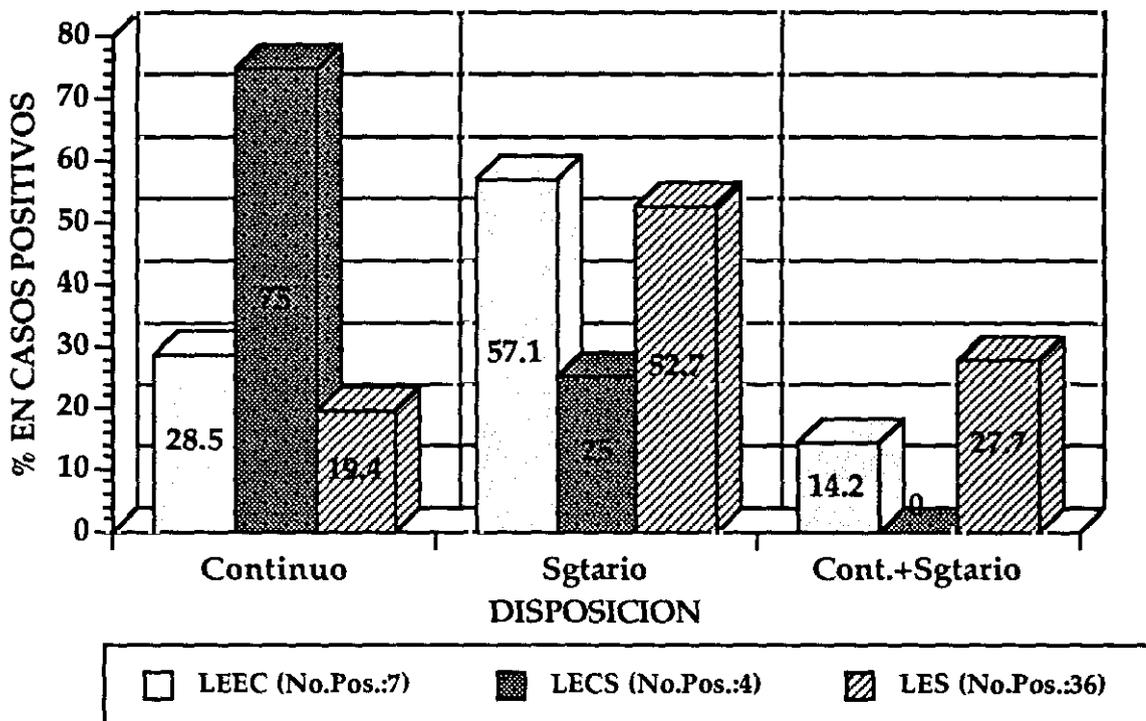


Grafico 36.- PATRON DE LA BANDA EN PIEL LESIONAL (UDE).

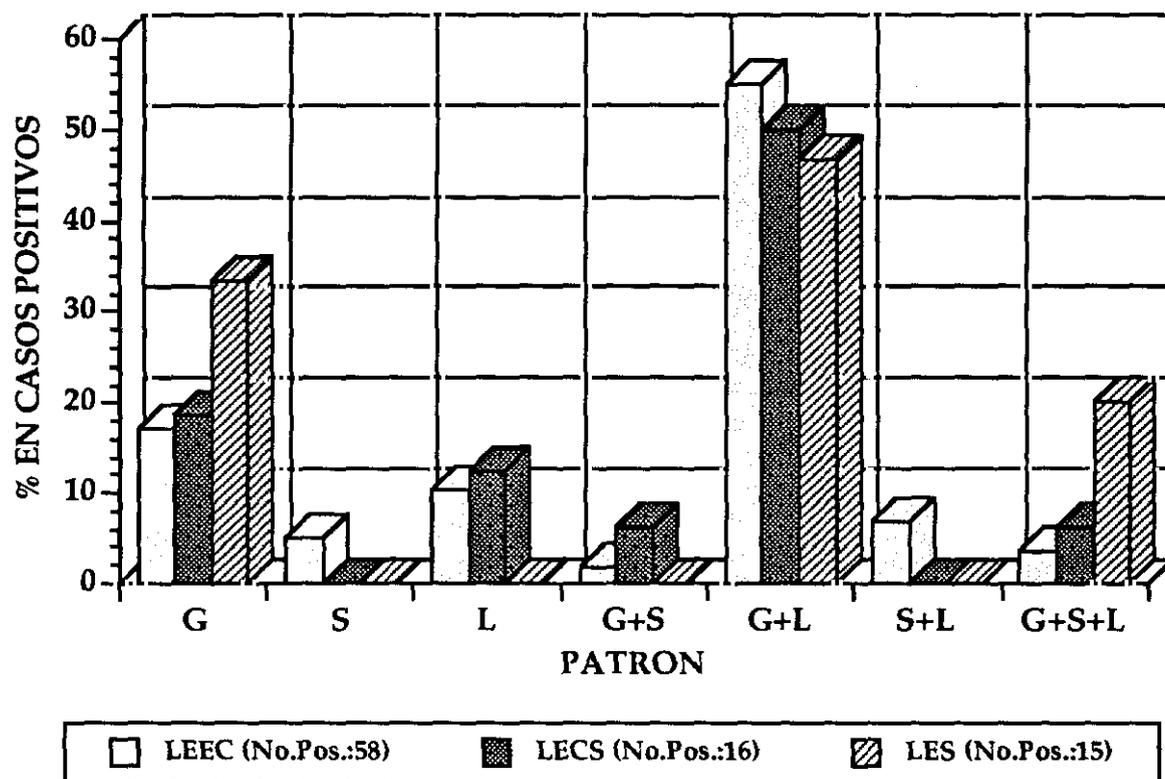


Grafico 37.- PATRON DE LA BANDA EN PIEL NO LESIONAL (UDE).

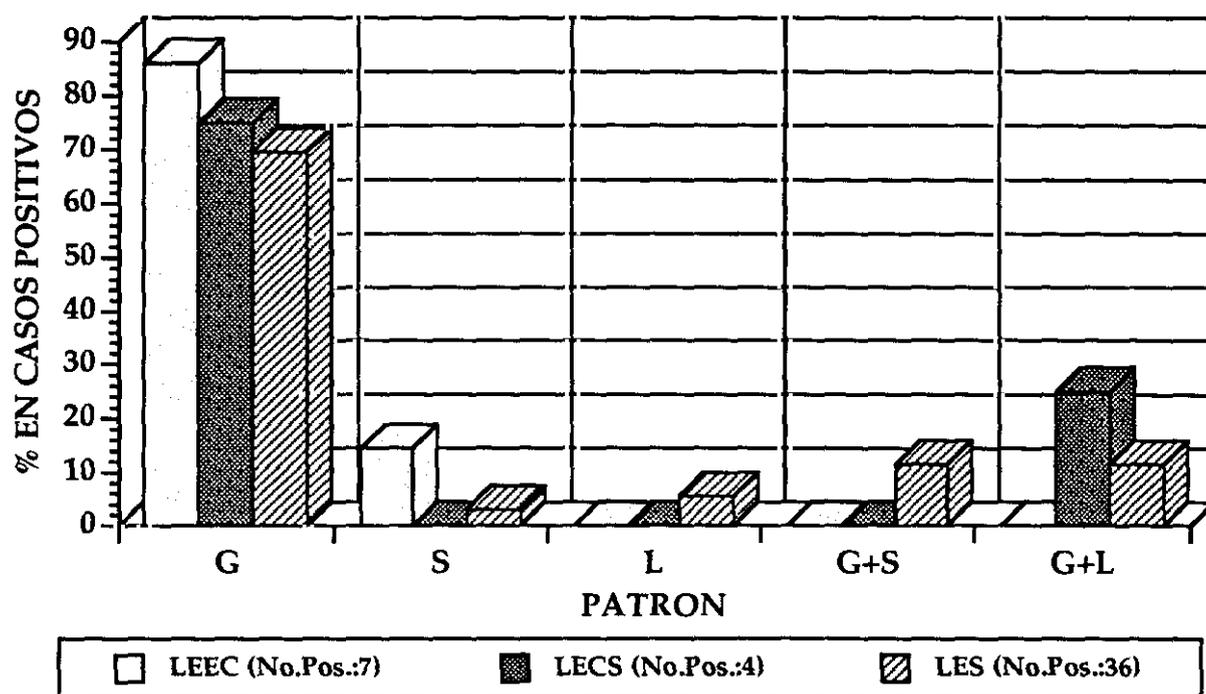


Grafico 38.- FRECUENCIA DE DEPOSITO (VASOS DERMICOS).

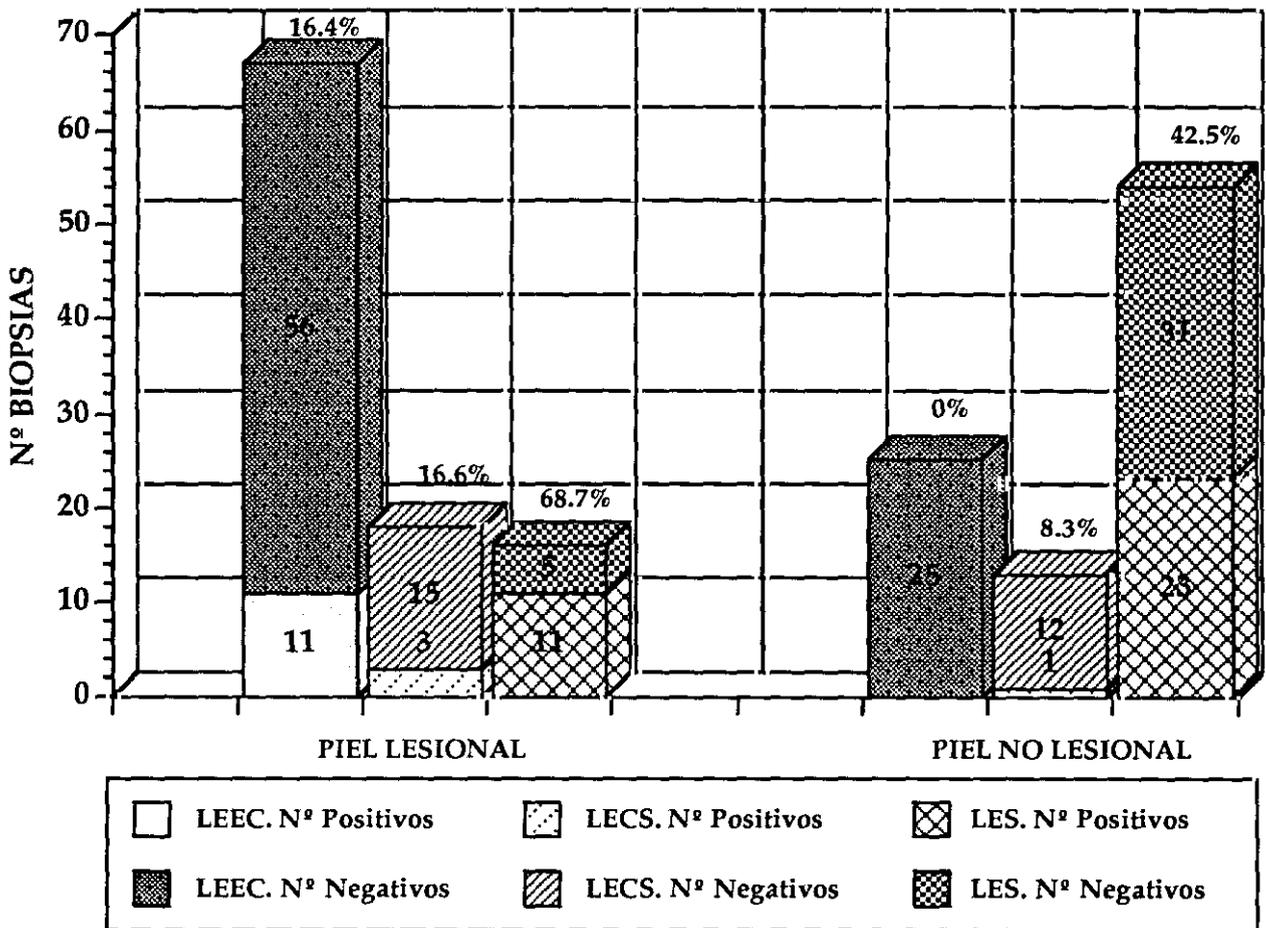
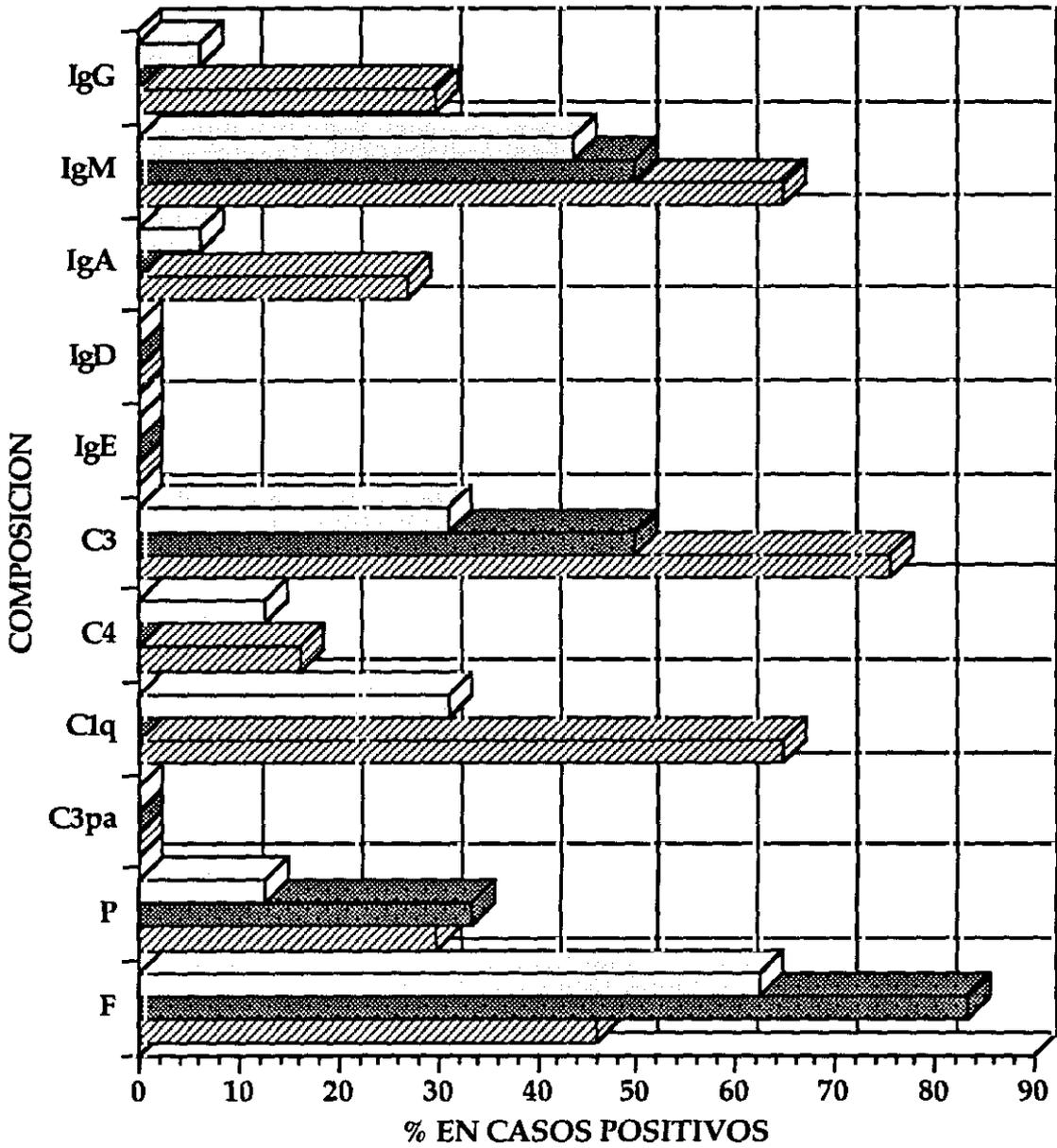


Gráfico 39.- COMPOSICION DE INMUNORREACTANTES (VASOS DERMICOS).



LEEC (No.Pos. Ig/C/F:16)
 LECS (No.Pos. Ig/C/F:6)
 LES (No.Pos. Ig/C/F:37)

DISCUSSION

LUPUS ERITEMATOSO EXCLUSIVAMENTE CUTANEO.

1.- POBLACION Y MATERIAL DE ESTUDIO

La población de estudio corresponde a 67 pacientes con un cierto predominio del sexo femenino sobre el masculino que ofrece una relación M/H de 1.3/1 como es habitual en esta forma clínica de LE ⁶². La media de edad en que se realiza el diagnóstico de LE por primera vez se centra en la edad adulta, 36.98 años, si bien con un amplio rango de 12 a 73 años, similar a la media de edad en que se realiza la IFD, 37.70 años, y con el mismo rango. Por el contrario, el tiempo transcurrido desde que se manifiesta la enfermedad hasta que se realiza la IFD es bastante prolongado, 48.74 meses, equivalente a aproximadamente 4 años, lo cual indicaría que la mayoría del estudio se ha realizado en fases precoces desde el diagnóstico de la enfermedad, pero no desde el inicio de la misma.

La lesión cutánea más frecuente en estos enfermos es la discoide que aparece exclusivamente o combinada hasta en el 46.26%, seguida de la placa eritemato-edematosa de superficie lisa en el 35.82%. Estas dos formas clínicas junto a la placa eritemato-edematosa de superficie descamativa constituyen el 94.02% de los casos. En dos tercios las lesiones permanecen localizadas, casi exclusivamente en la cabeza (95.55%), de la misma manera que en los 22 pacientes con LE cutáneo diseminado, la cabeza quedaba incluida en todos excepto tres.

Los datos analíticos de la población en estudio muestran una escasa actividad inmunológica como se desprende del hecho de que solo 14 de los 67 pacientes tienen ANA y además con títulos generalmente bajos, ninguno de ellos poseía Ac anti DNAn y tan solo en 5 se detectan niveles disminuidos del C4, si bien próximos al límite inferior de la normalidad.

El tipo de lesión sobre el que se realizan las biopsias mantiene una relación similar a la expuesta, destacando que la totalidad de las lesiones se encontraban con signos inflamatorios de actividad, o bien en situación estable (41 biopsias en piel lesional) o en brote (26

biopsias en piel lesional). Ningún caso había entrado en fase involutiva.

Las biopsias se hicieron en su gran mayoría sobre pacientes que no estaban recibiendo ni habían recibido tratamiento alguno en los 15 días previos (75/90 biopsias).

2.- INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA A NIVEL DE LA UNIÓN DERMEOEPIDERMICA.

A la hora de evaluar los porcentajes de depósito de inmunorreactantes, lo primero que llama la atención es su disparidad según consideremos a unos u otros componentes como constituyentes de esos depósitos. A nivel de piel lesional expuesta (Le) vemos como la positividad alcanza un 59.32% cuando consideramos exclusivamente el depósito de inmunoglobulinas (Igs), que asciende a un 72.88% si añadimos el depósito de Igs y/o factores del complemento (Igs/C) e incluso llega a un 86.44% si a lo anterior incorporamos el depósito de fibrinógeno (Igs/C/F). Estas diferencias también son muy evidentes al evaluar los resultados sobre piel lesional no expuesta (Lne) (50% si Igs, 75% si Igs/C y 87.50% si Igs/C/F). Si consideramos el depósito de inmunorreactantes en la Unión Dermoepidérmica (UDE) como resultado de un mecanismo inmunológico, el depósito de fibrinógeno ha de interpretarse como consecuencia del mismo o bien de otros mecanismos de tal manera que su valor diagnóstico se puede considerar mínimo al poderse encontrar presente en multitud de situaciones clínicas, pero en cambio sí es capaz de modificar claramente los porcentajes de prevalencia para hacerlos pasar, en piel Le+Lne de un 73.13% a un 86.56% según consideremos su presencia o no. De ahí la conveniencia de precisar si en los porcentajes de positividad se incluye o no el depósito de este inmunorreactante (el antisuero anti fibrinógeno reacciona con los cuatro productos de degradación del fibrinógeno tras la proteólisis con plasmina 204 de tal manera que la fluorescencia con este antisuero no nos permite diferenciar entre la molécula intacta y los fragmentos).

Todo esto podría explicar, al menos parcialmente como uno más de muchos otros factores, la controversia que existe en la literatura

con ese enorme baile de cifras de la plétora de trabajos en los que en su mayoría no se precisan más datos que la positividad o negatividad de la banda fluorescente. De ahí nuestra consideración de que el término "test de la banda lúpica" debe ser desterrado de la literatura al no estar claramente definido, aportando todavía mayor confusión a este espinoso tema.

Estos porcentajes de positividad se enmarcan dentro de los reflejados en la literatura para piel lesional que se sitúan en torno al 75% y 90%^{35-37,40,62}, eso sí, discrepando de la idea clásica que suponía porcentajes por encima del 90% en esta forma clínica de LE.

Por el contrario, en nuestra serie no apreciamos una marcada diferencia en los resultados a la hora de evaluar que la localización de las biopsias sea en piel Le o Lne pues los porcentajes son similares, en contraste con algunos trabajos de la literatura. La Dra. Jablonska y cols.⁴³ aprecian diferencias tan dispares como del 87% (75/86 casos) de positividad en piel Le frente al 35% (23/65) en piel Lne. Weigand⁶³ también encuentra grandes diferencias en la sensibilidad de la IFD según la localización anatómica, dando positivities de tan solo un 21% (3/14) para las biopsias localizadas en tronco de enfermos con LE discoide, frente al 100% en cuero cabelludo, 78.5% en cara y cuello u 80% en miembros superiores. Nuestros casos no van acorde con estos hallazgos, máxime teniendo en cuenta que de las 8 biopsias de piel Lne, 6 se localizaban precisamente en el tronco posterior. Deben existir otros factores, no solo la localización, que justifiquen estas discrepancias.

Desde el punto de vista clásico, y existe un buen número de publicaciones que lo avalan^{20,22,28,34,36,37,49,61,62,64,65} se consideraba que los depósitos de inmunorreagentes en piel no lesional (NL) aparecían tan solo ocasionalmente, encontrándose incluso totalmente ausentes en series relativamente amplias. Hoy en día estas afirmaciones están puestas en duda y nuestros datos confirman esta última suposición dado que según consideremos el depósito de Igs exclusivamente o bien de Igs/C o Igs/C/F, las positivities se sitúan en torno al 24% y 28%. En estudios realizados sobre población general sana, e independientemente de los discutidos trabajos de Baart de la Faille y cols.¹⁷⁷ o Gryschwitz y cols.¹⁷⁰ que dan porcentajes probablemente "excesivamente" elevados (100% y

80% respectivamente), Fabre y cols. en 1991 ¹⁸⁰ realizan un análisis serio y metódico de biopsias en piel NL de 50 individuos jóvenes aparentemente sanos, observando a nivel de piel NLe la aparición de una banda granular continua en un 20% de los casos, y una banda granular segmentaria en otro 20%. A nivel de piel NLne tan solo aprecian en un sujeto una banda granular segmentaria. Estos datos es necesario que sean confirmados en posteriores estudios para que alcancen reconocimiento general. Si nuestros resultados en piel NL se enmarcan simplemente en los porcentajes que tendrían lugar en cualquier población general aparentemente sana, o bien son resultado del propio LE (incluso como dicen algunos, siendo signo precursor de una posterior evolución hacia formas sistémicas de la enfermedad) es algo que por el momento no podemos aclarar, si bien posteriormente haremos algunas consideraciones al respecto. En los siguientes apartados se comentará la utilidad que ofrece el análisis de los diferentes parámetros que definen una banda fluorescente, no tanto la prevalencia, para diferenciar la banda lúpica de la observada en la población general sana.

Valorando el número de inmunoglobulinas depositadas en la UDE de los casos positivos, comprobamos que a nivel de piel lesional (L), la mayoría de las bandas están constituidas por una, dos o tres inmunoglobulinas, mientras que a nivel de piel no lesional (NL) la totalidad de los casos están conformados por una sola inmunoglobulina. Valorando el depósito de Igs y/o factores del complemento (Igs/C) o Igs y/o factores del complemento y/o fibrinógeno (Igs/C/F) a nivel de piel L, el número de inmunorreagentes está muy repartido encontrándose la mayoría entre 1 y 6, mientras que a nivel de piel NL el máximo de inmunorreagentes depositados es de 3. Contrastando los resultados en piel L con piel NL se demuestran diferencias estadísticamente significativas ($p: 0.03$), lo que ya orienta sobre una de las desigualdades en las bandas de los casos positivos entre piel L y NL. Al igual que sucedía con la frecuencia de los depósitos, las medias del número de inmunorreagentes entre piel Le y Lne son muy escasas, discretamente elevadas para piel Le.

En lo que respecta a la composición de la banda, el inmunorreagente más frecuentemente depositado, a nivel de piel L, es el C3 que aparece en el 81.03% de los casos con UDE positiva,

seguido del fibrinógeno en un 79.31%. La inmunoglobulina más frecuente es la IgM con un 53.44%, apareciendo la IgG en el 43.10%. Dentro de estas últimas lo más habitual es encontrar la IgM sola, siendo la combinación más frecuente la constituida por IgG+IgM seguida de IgG+IgM+IgA. Nunca se observó la IgA sola, sin acompañarse de otras inmunoglobulinas. Destacar también los elevados porcentajes de C4 (41.37%) y properdina (36.20%), apareciendo el C1q en el 18.96% de los casos. Con ello se demuestra el papel del complemento, tanto por la vía clásica como la alternativa en la banda lúpica. En piel NL nuevamente el inmunorreactante más frecuente es el C3 (71.42%). Dentro de las inmunoglobulinas el predominio de la IgM es mucho más marcado (57.14%), no encontrándose caso alguno de combinación de Igs. También los factores del complemento pertenecen a la vía clásica y alternativa.

Merece la pena mencionar la presencia de IgE (acompañada de IgG, IgM e IgA) y C3pa cada uno en tan solo un caso de piel Le, no en piel NL. Nunca observamos IgD fluorescente.

A la hora de contrastar los resultados en la composición de los casos positivos entre piel L y NL encontramos algunos interesantes hallazgos. En tanto que los porcentajes de positividad de IgM y algo de IgA y C3 son relativamente semejantes, existen también hondas diferencias. Por una parte, la escasa frecuencia de IgG, C4 y properdina, pero sobre todo la ausencia de fibrinógeno, lo cual es lógico, y de C1q en piel NL. El único inmunorreactante que se deposita con más frecuencia en piel NL que L es la IgM.

Nuestros resultados concuerdan con la literatura que también considera a la IgM como la inmunoglobulina más prevalente en los depósitos tanto de piel L como NL 28,31,38,39,64, La única excepción la constituye el estudio de 49 biopsias de LE discoide por Weigand en 1984 27, quien sobre piel L aporta unos datos sorprendentes y que realmente por radicales tendrán que valorarse con mucha precaución. Encuentra IgG en el 100% de los casos positivos, apareciendo la IgM en menos de un tercio de ellos no observando nunca sola a esta última.

La participación del sistema de complemento en la patogenia del LEEC ha sido debatida, existiendo suficientes evidencias de que, en ocasiones, su consumo es un hecho 62,89. Schragger y Rothfield 39, al observar el depósito de properdina en la UDE, generalmente

asociado a C3 y sobre todo a C4, sugiere que la vía alternativa es activada localmente por medio del rizo feedback a partir de la vía clásica.

La presencia de depósitos de properdina en la UDE, no siempre asociados a IgA, hace suponer que el mecanismo de activación de la vía alternativa sea, probablemente en muchos casos, independiente de la IgA. El depósito de IgG4, conocido activador de la vía alternativa del complemento, en la UDE como ya veremos más adelante, puede suponer que este subtipo de IgG pueda activar dicha vía en algunas situaciones.

Al evaluar la disposición de la banda a nivel de piel L, encontramos un predominio del patrón segmentario sobre el continuo en mayor o menor medida con todos y cada uno de los inmunoreactantes (excepción hecha de un solo caso continuo de IgE no valorable). Esta tendencia es algo menos marcada para IgG, IgA y C1q respecto al resto de inmunorreactantes. Valorados independientemente, el predominio segmentario se da tanto en piel Le como Lne.

Si evaluamos la disposición conjunta en cada caso, incluyendo la totalidad de inmunorreactantes, apreciamos tanto en piel L como NL unos resultados muy parejos donde el dominio lo ejerce la disposición segmentaria pura con un 59.18% y 57.14% de los casos respectivamente. Pero conviene hacer mención de un 16.32% en piel L y un 14.28% en piel NL donde la disposición es mixta, lo cual supone que de los inmunorreactantes depositados, unos constituyen una banda continua y otros segmentaria en diferentes cortes de la misma biopsia. Esto debe hacernos reflexionar a la hora de emitir un informe pues es práctica habitual la simplificación errónea de considerar una banda con una disposición determinada cuando a veces adquiere patrones mixtos.

A la hora de definir el patrón morfológico de las bandas de nuestros pacientes, encontramos la dificultad en el uso de una determinada nomenclatura. En la literatura consultada, la discrepancia en este punto es manifiesta y no solo se emplean numerosos términos para definir las bandas, sino que diferentes autores utilizan palabras comunes pero que a través de fotos o sus definiciones son variables para unos u otros, lo cual llega a complicar más las cosas. Nosotros nos hemos acoplado a la terminología

propuesta por el Grupo de Trabajo en Inmunopatología de la Academia Americana de Dermatología (AAD) ^{97,182} que divide las bandas en lineal, granular y shaggy. Si bien es cierto que la mayoría de las observaciones se encuadrarían dentro de estos tres grupos, también lo es que en ocasiones se observan patrones muy particulares que con cierta resistencia nos hemos visto obligados a enmarcar dentro de los anteriores (se trata de casos aislados). Por otra parte, hay que aceptar el concepto de dinamismo de los patrones como ha sido demostrado por diferentes autores ^{8,84}. Y una consideración más supone la fácil confusión al etiquetar un determinado patrón, pues con frecuencia parecen observarse bandas homogéneas y shaggy en las que al incrementar los aumentos así como la definición del microscopio de fluorescencia permiten observar un muy fino particulado que las desplazaría al grupo de patrón granular. Uno se plantea la duda de si los patrones lineal grueso (u homogéneo) y shaggy observados en nuestros pacientes, con excepción del expresado por el fibrinógeno, no serían realmente granulares si dispusiéramos de microscopios con todavía más elevada definición. Y se comenta la excepción del fibrinógeno pues el patrón lineal grueso que mayoritariamente manifiesta este inmunorreactante sí puede considerarse prototipo por sus características tan bien definidas. Dejando a un lado este inmunorreactante, quizás no sea exagerado afirmar que en el fondo la totalidad de los patrones en el LE sean realmente granulares, con ciertos matices.

Nuestros resultados a nivel de piel L muestran el clarísimo predominio del patrón granular para todos los inmunorreactantes, con excepción del fibrinógeno, y dentro de este patrón se trata principalmente del subtipo "granular grueso". El patrón shaggy no se observa de manera destacada para un antisuero determinado. El fibrinógeno da un patrón lineal grueso casi en exclusividad (43/46 casos) siendo shaggy los restantes tres. No existen diferencias significativas entre piel Le y Lne.

A nivel de piel NL, donde no se ha observado depósito de fibrinógeno alguno, el patrón granular es casi exclusivo, si bien de forma preponderante en su subtipo "granular fino" como diferencia básica con los resultados de piel L. Nunca se observa patrón lineal grueso y tan solo un caso de shaggy (con IgM).

La distinción entre los subtipos granular fino (stipples) y grueso (granules) se nos antoja demasiado artificial y académica máxime si, como sugiere la AAD, ha de subdividirse nuevamente en: fino (fine), moderado (moderate) y tosco (coarse). Creemos que tales distinciones están excesivamente sometidas al criterio subjetivo del observador teniendo poca utilidad clínica.

Al evaluar conjuntamente los diferentes inmunorreagentes para cada biopsia, valorando el depósito de Igs/C, observamos en piel L y NL como la mayoría son patrones granulares puros, es decir existe total uniformidad en los resultados. También algunos casos, muy escasos, shaggy puros. Pero no obstante conviene mencionar algunos, eso sí claramente minoritarios, donde se ve más de un patrón simultáneamente (ej. Lg+G, G+S o Lg+G+S). Si valoramos también el fibrinógeno, entonces el número de casos mixtos se eleva enormemente en base al porcentaje elevado de lineal grueso para este inmunorreagente.

Estas pequeñas desigualdades en los patrones quizás obedezcan a diferencias en el tiempo de evolución de las lesiones, el tipo de lesión o la actividad de la enfermedad.

La intensidad de la banda es otro parámetro que debe valorarse al evaluar las características de una banda fluorescente, encontrándose claramente vinculada, entre otros factores, a la composición de los inmunorreagentes. A nivel de piel L, son la IgG y el fibrinógeno los que muestran una tendencia hacia intensidades mayores (+++). Por el contrario, con la IgM, IgA, C4 y properdina se observan de manera predominante intensidades de una cruz (+). Al igual que en los parámetros anteriores, no hemos observado diferencias evidentes entre piel Le y Lne. Por el contrario, en los casos de piel NL todos los inmunorreagentes mostraban exclusivamente intensidades de una cruz (+). La diferencia entre piel L y NL queda claramente expuesta en la relación de intensidades +/++/+++ al contar con todos los inmunoreactantes, siendo de 1.77/1.55/1 para piel L y de 14/0/0 para NL, resultados concordantes con los de Schragger y Rothfield ³⁹. Como podemos comprobar, éste al igual que otros parámetros nos van a poder diferenciar, aun en casos positivos para uno y otro, las bandas en piel L y NL.

Al evaluar cada biopsia en su conjunto, se aprecia que es muy frecuente la aparición de diferentes grados de intensidad -

intensidades mixtas - según los diferentes inmunorreagentes para una misma biopsia.

El grosor de la banda corre paralelo a la intensidad y así, en piel L, vemos como también son la IgG y el fibrinógeno los que, aunque bastante repartido, muestran bandas generalmente medianas y gruesas, mientras que en el resto de inmunorreagentes predominan bandas delgadas. En piel NL solo se observaron bandas delgadas, que se corresponden con las intensidades de una cruz (+). La relación Delgado/Mediano/Grueso es suficientemente demostrativa, con valores 2.26/1.28/1 para piel L y 14/0/0 para piel NL.

Valorando conjuntamente todos los inmunorreagentes para una misma biopsia, hemos comprobado la existencia, en piel L, de ocasionales patrones mixtos donde las combinaciones más frecuentes son Delgado/Mediano y Delgado/Mediano/Grueso, demostrando nuevamente que no existe en la realidad la uniformidad que presuponen los informes inmunopatológicos habituales.

Aunque en la literatura se ha comentado que la intensidad y el grosor de una banda son medidas de cuantificación relativa, dependientes de la cantidad de inmunocomplejos y factores del complemento depositados y que incluso se pueden emplear como marcador de actividad y severidad de la enfermedad, uno tiene la impresión de que quizás esto sea cierto pero solo parcialmente, jugando un papel muy importante la manufactura de los antisueros en cuanto a su pureza, su definición, su especificidad,... De hecho, el antisuero anti IgG, que quizás sea el menos conseguido comercialmente, suele dar imágenes relativamente mal definidas, algo sucias, e intensidades muy elevadas aun cuando el grosor (y por tanto la cantidad de depósito) sea muy delgado.

Los estudios con subtipos de IgG en LEEC son prácticamente inexistentes en la literatura. Nosotros los hemos empleado en 11 biopsias de piel Le en las que previamente se había comprobado eran positivas para IgG (cadena gamma). Los resultados nos muestran que todos los subtipos de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) se depositan en la UDE, siendo IgG2 (7/11) e IgG3 (5/11) los más frecuentes. El comprobar que no hay ningún subtipo de IgG que se deposite en todos los casos de IgG (cadena gamma) positivos, nos hace suponer que es una participación policlonal la representada por estos anticuerpos. La disposición de la banda es generalmente continua en todos los

subtipos, con cierto predominio del patrón granular, especialmente granular grueso, si bien es también considerable la presencia de morfología shaggy por ninguna de lineal grueso. Todo esto contrasta con el patrón de las IgG (cadena gamma) que prácticamente en su totalidad (10/11) son granulares. Esto corrobora parcialmente los comentarios realizados previamente en los que la IgG (cadena gamma) daba fluorescencias muy sucias, con frecuencia mal definidas y difíciles de interpretar, mientras que la observada con los subtipos es muy evidente, con patrones muy bien definidos. La intensidad de la banda suele ser (+) o (++) con grosor sobre todo delgado y mediano (con la excepción de IgG3 que tiene cierta tendencia a ++/+++ y mediano/grueso). El contraste con la IgG (cadena gamma), que aporta de forma destacada intensidad ++/+++ y grosor mediano/grueso es lógica por cuanto ésta incluye varios de los subtipos en combinaciones diferentes.

Al relacionar la presencia de ANA circulantes con los datos de IFD, se aprecia que existe una correlación estadísticamente significativa entre estos parámetros a nivel de piel L (p: 0.005 si valoramos exclusivamente el depósito de Igs y p: 0.01 si valoramos Igs/C), y aunque no estadísticamente significativa pero sí clínicamente evidente en piel NL, probablemente consecuencia del número limitado de casos, de tal modo que los pacientes con títulos $\geq 1/40$ de ANA en sangre circulante en el momento en que se realiza la biopsia para IFD muestran porcentajes elevados de UDE (+) (100% en piel L; 50% en piel NL) respecto a los pacientes con ANA $< 1/40$ (66.60% en piel L; 23.80% en piel NL) si valoramos como UDE (+) el depósito de Igs y/o complemento, pues de hacerlo valorando exclusivamente el depósito de Igs, las diferencias son todavía mayores.

Similares datos nos ofrece la relación entre niveles del complemento sérico y los datos de la IFD, apreciándose una correlación estadísticamente significativa a nivel de piel NL cuando valoramos como UDE (+) el depósito de Igs/C (p:0.01), y marcada tendencia hacia la significación estadística en piel L al valorar el depósito de Igs (p: 0.07) o el de Igs/C (p: 0.06), de tal manera que niveles disminuidos de complemento se correlacionan con porcentajes mayores de positividad en la UDE.

Es bien conocida, o al menos claramente sugerida, la relación existente entre la presencia de ANA y niveles disminuidos de complemento -que traduce consumo de éste- en pacientes con LEEC y un cierto factor pronóstico como marcador de actividad y severidad de LE, que debe hacer meditar sobre las llamadas formas transicionales 14,39,169 que pueden manifestar cierta tendencia a la evolución hacia formas sistémicas de la enfermedad al considerar a ésta como un espectro de fronteras relativas 20,31,65,205. Al observar el paralelismo entre los datos de IFD con estos dos parámetros se nos plantea la posibilidad de considerar igualmente a la UDE (+) en piel L, pero sobre todo en piel NL, como otro más de los factores pronósticos en las formas exclusivamente cutáneas.

Por otra parte, hemos comentado anteriormente que el hallazgo de porcentajes elevados de UDE (+) en piel NL de LEEC en nuestra casuística podría tener relación con porcentajes equivalentes a los de la población sana según algunos estudios 180 o bien relacionados con la enfermedad. La observación de que nuestros casos con UDE (+) en piel NL no se distribuyen al azar, sino que se mantienen estrecha y estadísticamente relacionados con marcadores de actividad, demuestra que esos porcentajes vienen dependientes de la propia enfermedad y no serían equiparables a los de cualquier población general aparentemente sana.

Al relacionar el tipo de lesión biopsiada con los resultados de la IFD, observamos diferencias estadísticamente significativas tanto si valoramos el depósito de Igs para considerar la UDE como positiva ($p: 0.0001$) como el depósito de Igs/C ($p: 0.002$), lo que nos lleva a deducir aspectos muy interesantes. Son las lesiones discoides (D) las que obtienen porcentajes mayores de positividad de forma claramente destacada (89.28% si valoramos Igs; 96.42% si Igs/C), encontrándose en segundo lugar las placas eritemato-edematosas de superficie descamativa (Pd) (41.66%; 66.66%) y en tercer lugar las placas eritemato-edematosas de superficie lisa (Pl) (34.78%; 56.52%). Y concretando más, estas diferencias son estadísticamente significativas al relacionar las lesiones D con Pd ($p: 0.005$; $p: 0.03$) y D con Pl ($p: 0.0001$; $p: 0.002$), no así entre Pd y Pl. Y no solo eso, sino que también existen diferencias estadísticamente significativas ($p: 0.02$), incluso valorando solo los casos positivos para unos y otros, entre el tipo de lesión y el número de inmunorreagentes depositados

en la UDE, con una media de 4.62 inmunorreactantes en las lesiones D, 3.63 en las Pd y de 2.87 en las PI, de tal manera que las lesiones discoides no solo tienen mayor porcentaje de positividad, sino que además sus casos positivos tienen mayor expresión inmunopatológica. Estos hallazgos podrían plantearnos si estas diferencias obedecen o bien a las lesiones clínicas en sí o a diferencias en el tiempo de evolución de las lesiones o a diferencias en la actividad de estas, o incluso a una combinación de todas ellas. Cuando analizamos la relación entre el tipo de lesión y el tiempo de evolución de las lesiones, vemos cómo efectivamente existen evidentes diferencias, estadísticamente significativas ($p: 0.009$), entre los tipos de lesiones. La media para las lesiones discoides es de 23.53 meses, seguida de lejos por las placas Pd y PI muy cerca una de la otra (8.04 y 8.84 meses respectivamente). Las diferencias entre D y Pd así como entre D y PI son estadísticamente significativas ($p: 0.03$ y $p: 0.01$ respectivamente), no así lógicamente entre Pd y PI. Si analizamos los resultados de las lesiones discoides, nos descubren que el porcentaje mayor se sitúa en lesiones de más de 12 meses de evolución, siendo decreciente de forma paralela al tiempo de evolución con un solo caso menor de un mes.

Dado que podría quizás presuponerse que el tipo de lesión es dependiente en gran medida de la evolución de unas a otras, es decir, la PI sería una lesión precoz, que podría evolucionar a Pd y por último a lesiones discoides, los datos anteriores podrían indicarnos que si existen diferencias entre el tipo de lesión y los resultados de la IFD, estas obedecerían a sus diferentes tiempos de evolución. Pero si ahora relacionamos el tiempo de evolución de las lesiones biopsiadas con los resultados en la UDE, sin tener en cuenta el tipo de lesión, observamos que no existen realmente diferencias estadísticamente significativas; eso sí, llama la atención que la mayoría de los casos con UDE (+) se concentran entre los 1.1 y 6 meses para caer posteriormente y nuevamente elevarse discretamente en las de más de 12 meses de evolución, lo cual indica que tanto lesiones muy precoces como muy tardías muestran porcentajes menores de positividad en la UDE. Estos hallazgos no se pueden por tanto superponer a los obtenidos con el tipo de lesión, lo cual indica que si bien el tiempo de evolución es importante en los resultados de la IFD, también algo tiene que decir la lesión clínica per se, y de hecho algún

factor debe incidir en las lesiones precoces para que unas lleguen a evolucionar haciéndose discoides y otras no, y no que solo sea cuestión de tiempo.

Pero el tercer factor que habría que añadir aquí es la relación entre la actividad clínica de las lesiones biopsiadas y los resultados en la UDE. Valorando estos datos, observamos que, aunque no estadísticamente significativa, sí existe cierta tendencia a mayores porcentajes de positividad en la UDE en las lesiones que se encuentran en situación evolutiva de brote (80.76% en piel L y 50% en piel NL) con respecto a las estables (68.29% en piel L y 17.64% en NL). De nuevo, si trazamos un paralelismo entre el tipo de lesión y la actividad clínica vemos cómo las lesiones discoides se encuentran mayoritariamente en situación estable (82.14%), hecho que también ocurre, aunque mucho menos marcado, con las lesiones Pd (58.33%), para invertirse en las PI (65.21% en brote). Estos resultados no pueden evidentemente considerarse paralelos a los obtenidos en la relación tipo de lesión - resultado en la UDE, y actividad clínica - resultado en la UDE, por tanto la situación clínica es otro factor a tomar en cuenta por sí mismo.

De todo esto se deduciría que es la combinación de todos estos factores: tipo de lesión, tiempo de evolución y situación evolutiva clínica de la lesión biopsiada, cada uno aportando su propia peculiaridad, los que condicionarían, al menos parcialmente, los resultados de la IFD.

Al confrontar nuestros datos con la literatura nos encontramos con el problema de que los autores obtienen generalmente sus conclusiones en base a relacionar uno u otro parámetro aisladamente. Jordan ⁴⁰, en correspondencia con nuestra experiencia, afirma encontrar porcentajes menores de positividad tanto en lesiones muy precoces como muy antiguas. La Dra. Blasczyk ⁴⁰, Burnham y Fine ¹⁰ y Jablonska y cols. ⁴³, sobre LED, dan también los menores porcentajes para lesiones de menos de un mes de evolución rondando el 30%, siendo crecientes de forma paralela al tiempo de evolución, de tal modo que los mayores porcentajes se sitúan en lesiones de más de 12 meses de evolución, si bien tras una meseta más o menos estabilizada desde los tres meses. Cripps y Raskin ¹⁰⁷ también encuentran frecuentes falsos negativos en lesiones incipientes de

menos de dos meses de evolución, lo cual ha llevado a debatir la utilidad o no de la IFD en el diagnóstico precoz de LE cutáneo.

Por otra parte, la Drs. Blaszczyk ⁴⁰ afirma que las lesiones eritemato-edematosas tan solo presentan UDE (+) en la mitad de los casos en que lo poseen las discoides, hechos corroborados por Gilliam en el mismo forum de discusión.

También es interesante valorar si la distribución de las lesiones cutáneas influye en el resultado de la IFD a la vista de los resultados publicados en piel L de LED por O`Loughlin y cols. en 1978 ³⁸ al observar marcadas diferencias en las positividades para cada inmunorreacatnte según se tratara de LED localizado o generalizado. La IgG, IgA, C3pa y properdina eran más frecuentes en el LED generalizado, mientras que la IgM, C3, C1q, C4 y fibrina lo eran en LED localizado. Nuestros resultados muestran, a nivel de piel L, mayores positividades en la UDE en aquellos pacientes con LE cutáneo diseminado con respecto al localizado, que rozan la significación estadística (p: 0.06) cuando consideramos como UDE (+) el depósito de Igs y/o factores del complemento. Al igual que ya hemos visto previamente, esta distribución se conserva al valorar piel Le y Lne.

De las biopsias estudiadas, tan solo 14 de piel L estaban influenciadas por alguna modalidad terapéutica en los 15 días previos a su realización. La mayoría, 53, no soportaba tratamiento alguno. Los datos a nivel de piel NL quedan expuestos en el capítulo de "resultados" pero no comentados ya que tan solo 3 de las 25 biopsias estaban recibiendo tratamiento, no pudiendo ser así objeto valorable de análisis. Al comparar el porcentaje de positividad en la UDE de las biopsias de piel L sometidas a cualquier modalidad terapéutica con respecto a las no tratadas, vemos que prácticamente no existe diferencia alguna (71.42% y 71.69% respectivamente). Si entre las influenciadas por el tratamiento, seleccionamos aquellos casos que estaban recibiendo prednisona (10-30 mg/día) con/sin azatioprina, las diferencias tampoco son elevadas y por supuesto no estadísticamente significativas (66.66% y 71.69% respectivamente). De esto podríamos deducir que el tratamiento per se no influye en los resultados de la IFD, sino que más bien es la respuesta de las lesiones a dicho tratamiento en cuanto a actividad,... de lo que dependerían las positividades en la UDE. No obstante, el número de casos tratados tampoco es elevado y no se deben sacar conclusiones

rigurosas al respecto. De hecho, estudios llevados a cabo por Jablonska y cols. ⁴³ muestran cómo el uso de corticoides tópicos influyen decisivamente en la banda lúpica: 109/115 casos (95%) con UDE (+) en los no tratados y 6/17 (35%) en los tratados. La Dra. Blaszyk ⁴⁰ llega a conclusiones similares.

3.- INMUNOFLOURESCENCIA DIRECTA A NIVEL DE LOS VASOS DERMICOS.

El estudio de los vasos a través de la IFD en el LE ha recibido escasa atención en la literatura, habiéndose centrado además exclusivamente en el LES por lo que son muy limitadas las referencias válidas en formas de LEEC 31,38,61,206.

La literatura nos muestra, a nivel de piel L, porcentajes muy variados que van desde el 0 ³⁸ a un 38% ⁶¹, y a nivel de piel NL cercanos al 0, con la excepción del 14% en LED generalizado observado por O'Loughlin y cols. ³⁸ y del 36% de Baart de la Faille-Kuyper y Cormane ⁶¹, porcentajes estos últimos que habrá que juzgar con rigor pues no están exentos de polémica.

Nuestro estudio indica que los porcentajes de positividad en piel Le+ne son dependientes de los criterios que aceptemos para considerar tal positividad. Si valoramos exclusivamente el depósito de Igs, se observan vasos fluorescentes en el 11.86%, si valoramos el depósito de Igs/C se eleva a un 16.41% y si añadimos a lo anterior el fibrinógeno (Igs/C/F) nos encontramos con un 23.88% lo cual demuestra que el fibrinógeno es el único inmunorreactante depositado en cinco del total de 16 casos positivos. Los hallazgos en piel NL son suficientemente demostrativos al no observar vasos fluorescentes en ninguna de las 25 biopsias estudiadas.

El inmunorreactante más frecuentemente depositado es el fibrinógeno (en 10/16 = 62.50% de los casos con vasos positivos). La inmunoglobulina más frecuente y destacada es la IgM (7/16 = 43.75% de los casos positivos), en consonancia con otros autores 31, 38 y tan solo un caso para IgG e IgA. También son relativamente frecuentes el C3 y C1q con 5/16 casos cada uno. No observamos nunca IgD, IgE o C3pa.

El patrón morfológico es mayoritariamente granular para todos los inmunorreactantes con la excepción del fibrinógeno que, salvo un caso, presentaba un aspecto homogéneo, equivalente al observado en los depósitos a nivel de la UDE.

Los vasos afectados se localizan particularmente en la dermis superficial (10/16) o en todo caso extendiéndose además a la dermis media (5/16), situándose la fluorescencia de forma que incluía la totalidad de la pared de los vasos.

El porcentaje mayor de positividad en los vasos se observaba en lesiones de tipo discoide (32.14%) al igual que ocurría con la UDE, seguido de las placas Pl y Pd (17.39% y 16.66% respectivamente). De la misma manera que era más frecuente observar vasos fluorescentes en las biopsias que se encontraban en fase de brote (30.76%) que en las estables (19.51%).

Estos hallazgos quizás presupongan que la observación de vasos fluorescentes en biopsias de pacientes con LE indique una mayor severidad de esta enfermedad, lo cual se correspondería con el hecho de que las biopsias de aquellos pacientes con ANA > 1/40 presentan vasos (+) en el 61.53% frente al 14.81% de los que no tenían ANA o a título < 1/40, diferencias estadística y claramente significativas (p : 0.0004).

También existe correspondencia entre los casos con vasos (+) y aquellas biopsias con UDE (+); de hecho, los 16 casos con depósito en los vasos se dan exclusivamente en biopsias con UDE (+). Y no solo eso, sino que aquellas biopsias con vasos (+) y UDE (+) muestran una media de inmunorreactantes en la UDE de 4.62, frente a los casos con vasos (-) y también UDE (+) con una media de 3.45.

La influencia del tratamiento en la observación de fluorescencia a nivel de los vasos dérmicos no queda demostrada de forma evidente ya que las diferencias no son claramente significativas (14.28% de vasos positivos en las biopsias que recibían algún tipo de tratamiento y 26.41% en los libres de tratamiento).

LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO SUBAGUDO.

1.- POBLACION Y MATERIAL DE ESTUDIO.

Se estudia una serie de 16 pacientes a los cuales se les realizan 30 biopsias cutaneas. Se trata de 8 hombres y 8 mujeres, relación 1/1, que contrasta con el habitual 70-80% de predominio femenino de otras series ^{20,67,68,207}.

La media de edad en que se realiza por primera vez el diagnóstico de LE es de 46.25 años, relativamente próxima a la edad en que se realiza la IFD (48.06 años), si bien con un desfase de aproximadamente dos años, mientras que el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta que se realiza la IFD presenta una media de 27.09 meses, con rangos amplios de 0.5 a 60 meses.

Todos los pacientes presentan lesiones cutaneas diseminadas, es decir incluyendo dos o más de las siguientes localizaciones: cabeza/cuello, tronco, miembros superiores o miembros inferiores, mostrando lesiones de tipo anular en 9, psoriasiforme en 5 y mixtas en 2. Parece ser que no existe acuerdo unánime en la literatura sobre el predominio de unos u otros patrones y así, Sontheimer y cols. ²⁰⁷ sobre 27 pacientes y Callen y Klein ²⁰³ sobre 72 enfermos, observan un cierto predominio, muy evidente para los segundos, de lesiones tipo pápuloescamoso o psoriasiforme sobre las anulares, mientras que Herrero y cols. ⁶⁸ observan predominio anular en el 85% de sus 13 pacientes.

En 12 de nuestros enfermos existía una historia clara de fotosensibilidad. Las manifestaciones extracutaneas de nuestros pacientes son escasas conforme a lo reflejado en la literatura, limitándose su sintomatología a la exclusivamente cutánea específica en 11 de ellos. En los restantes, las manifestaciones no dejaban de ser banales. Ello se traducía en que solo dos pacientes cumplían los criterios de la ARA para el diagnóstico de LES, por debajo de los 46%-55% de otros autores ^{67,68,207,203}. Estos datos también se corresponden con la expresión inmunológica de los pacientes en el momento en que se realiza la biopsia para la IFD, detectando en 9 la presencia de ANA, a títulos generalmente bajos,

con Ac anti SS-A/Ro en 5 (31.25%), equivalente a la serie de Callen y cols. 208 sobre 47 enfermos (28%), Ac anti SS-B/La en solo uno y ningún caso con Ac anti DNAn, existiendo evidencia de consumo del complemento (disminución de C3 y/o C4) en dos. Se realiza estudio HLA en 11 de nuestros pacientes, siendo portadores de HLA DR3 siete de ellos (63.63%), cuatro con HLA A1, tres con HLA B8, así como dos de HLA DR2.

Las biopsias cutáneas se realizan mayoritariamente, tanto en piel L como NL, en fases evolutivas de brote (18/30) o situación estable (10/30), con tan solo dos en momentos de involución clínica. De ellas, 15 estaban sometidas a algún tipo de modalidad terapéutica en los 15 días previos a su realización.

2.- INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA A NIVEL DE LA UNION DERMOEPIDERMICA.

Cuando estudiamos esta forma clínica de LE, que pudiéramos situar un poco a caballo entre las formas exclusivamente cutáneas (LEEC) y las sistémicas (LES), sorprenden las frecuencias de depósito de inmunorreactantes en la UDE, quizás demasiado bajas para lo que uno creyera encontrar. Algunos lo han achacado a ese más intenso grado cuantitativo, no cualitativo, de degeneración hidrópica de la capa basal o del edema dérmico que alteraría de forma marcada a la UDE. El hecho es que a nivel de piel L, cuando consideramos exclusivamente el depósito de Igs, observamos banda fluorescente en la mitad de los casos (50%). Como hecho destacado, si añadimos como criterio de inclusión el depósito de Igs y/o factores del complemento, el porcentaje se eleva sobremanera a un 77.77% (en el caso de piel Lne se duplica por completo, de un 42.85% a un 85.71%), lo cual indica que un buen número de bandas en el LECS están constituidas exclusivamente por factores del complemento. Si en piel L añadimos el concurso del fibrinógeno, observaremos que en tan solo dos casos este inmunorreactante se erige como exclusivo componente de la banda en la UDE.

A nivel de piel NL comprobamos que en tan solo un caso de los 12 se encontró depósito de Igs (8.33%) y únicamente en 4 había algún tipo de inmunorreactante depositado (33.33%).

Dentro de las escasas series realizadas sobre el LECS, siendo menor aun aquellas en las que se han obtenido estudios con IFD, podemos destacar el trabajo original de Sontheimer, Thomas y Gilliam en 1979 ⁶⁷ en el que observan sobre 15 enfermos depósitos fluorescentes en la UDE en 9 (60%), o el 54% (7/13) hallado por Herrero y cols. ⁶⁸ al incluir como criterio de inclusión el depósito de Igs y/o C3. En piel NL los porcentajes son muy bajos, algo menores incluso que los nuestros, rondando el 13% ¹⁹, 18% ⁶⁸ o 23% ²⁰. En la descripción de Sontheimer y cols. ⁶⁷ se marcan diferencias en la localización, observando depósitos en un 46% si la región escogida era la deltoidea o un 26% si ésta era la superficie flexora del antebrazo. De las 12 biopsias NL en nuestros pacientes, 11 se localizaban en áreas expuestas (superficie de extensión de brazo: 2, y dorso de antebrazo: 9) y una en cara volar de antebrazo.

Analizando el número de inmunoreactantes depositados en la UDE, los resultados se modifican lógicamente según el criterio de selección que empleemos. Si valoramos exclusivamente el depósito de Igs, apreciamos que a nivel de piel L el depósito está constituido solamente por una inmunoglobulina en 4 casos, por dos en 2 y por tres en otros 3 casos, muy repartido como se demuestra. Si incluimos el depósito de Igs/C, vemos que también, lo más frecuente (5 casos), es que estén constituidos por un solo inmunorreactante, con solo dos casos para 2, 3, 4 y 5 inmunorreactantes (y un caso aislado con 7 inmunorreactantes). De lo citado, podemos comprobar como dentro de los casos positivos en la UDE, la expresión numérica de inmunorreactantes en el LECS es bastante escasa. Por otra parte, existen marcadas diferencias en las medias entre piel Le y Lne.

Cuando valoramos la composición de la banda a nivel de piel L, apreciamos que de los 16 casos con UDE (+), el inmunorreactante más frecuentemente depositado es el fibrinógeno (81.25%), seguido muy de cerca por el C3 (75%). La expresión de Igs baja mucho, y en contraste con el LEEC, la inmunoglobulina más prevalente es la IgG (50%), seguida de la IgM (31.25%). En lo que respecta a combinación de Igs, lo más frecuente es encontrar o bien IgG en exclusiva o la combinación de todas las Igs (IgG+IgM+IgA). La IgA nunca se ha llegado a observar sola. Además del C3, el resto de factores del complemento también manifestó su expresión con diferentes porcentajes, tanto pertenecientes a la vía clásica como la alternativa

(C4, C1q, properdina). No apreciamos claras diferencias entre piel Le y Lne.

En piel NL, sobre tan solo 4 casos positivos, hemos podido observar como el C3 era el inmunorreactante más frecuente, presente en los 4 casos. Nuevamente, la expresión de Igs es muy escasa como acontecía en piel L, con tan solo un caso de IgG en combinación con IgM. Al igual que sucedía en el LEEC, y como es lógico, la presencia de fibrinógeno en piel NL es irrelevante, limitándose a un caso (único inmunorreactante con diferencias estadísticamente significativas entre piel L y NL, $p: 0.02$). Ninguno de los cuatro casos presentaba IgA o C1q. Añadir que nunca se pudo observar IgE, IgD o C3pa ni en piel L ni NL.

Continuando con el análisis metódico y detallado de los diferentes parámetros que califican una banda, pasamos a continuación a la disposición de la misma. En piel L, se observa un clarísimo predominio del patrón segmentario sobre el continuo para todos los inmunorreactantes, excepto la properdina y el fibrinógeno que se encuentran muy igualados. Tampoco apreciamos diferencias valorables entre piel Le y Lne. Cuando agrupamos todos los inmunorreactantes y valoramos la UDE (+) como depósito de Igs/C, observamos que 10 de los 14 casos positivos (71.42%) expresan unánimemente una disposición segmentaria, mientras que en dos casos todos se disponen de forma continua o bien presentan diferentes patrones para la misma biopsia: continuo+segmentario. En piel NL, los resultados son poco significativos por el escaso número de casos positivos.

El patrón morfológico granular de los depósitos se mantiene destacado sobre el resto. En piel L, con la excepción habitual y ya comentada en el LEEC del fibrinógeno que presenta un patrón lineal grueso, en el resto de inmunorreactantes domina de forma abrumadora el granular y más en concreto el granular fino, con algún caso esporádico de shaggy y ninguno lineal grueso. Tampoco encontramos grandes diferencias entre Le y Lne. Estos datos son totalmente superponibles a piel NL, con predominio absoluto del patrón granular.

Cuando valoramos como UDE (+) el depósito de Igs/C, y evaluando todos los inmunorreactantes en su conjunto, confirmamos que, tanto en piel L como NL, existe uniformidad con patrones

granulares en exclusividad (excepción hecha de un solo caso en piel Le con patrón mixto granular+shaggy). Lógicamente, si valoramos la UDE (+) como depósito de Igs/C/F, el número de patrones mixtos se eleva a costa de los lineales gruesos del fibrinógeno.

La intensidad de la banda en el LECS muestra ciertas correlaciones con la observada en el LEEC. En general se imponen grados de intensidad bajos para piel L, tanto en piel Le como Lne, con predominio de +/++ en la mayoría de los inmunorreactantes: IgM, IgA, C3, C1q y sobre todo C4 donde todos los casos tenían una sola cruz, y tan solo tendencias a ++/+++ con properdina y fibrinógeno. La IgG muestra intensidades muy variables según los casos. En piel NL, y para todos los inmunorreactantes, solo se han observado intensidades de una cruz. La relación +/++/+++ entre piel L y NL es suficientemente elocuente, con 3.33/2.33/1 para la primera localización y 9/0/0 para piel NL. Agrupando, vemos que en las mismas biopsias es frecuente la combinación de diferentes intensidades según los diferentes inmunorreactantes.

Del grosor de la banda obtenemos unos resultados parejos a los de la intensidad. En piel L existe un predominio muy claro hacia depósitos delgados y medianos con todos los inmunorreactantes, especialmente C4 y C1q, con la excepción habitual del fibrinógeno. En piel NL se detectan exclusivamente bandas delgadas. La relación delgado/mediano/grueso es, de igual manera, suficientemente demostrativa con 13/6/1 para piel L y 9/0/0 en piel NL.

Resumiendo todos estos parámetros, podemos deducir que la IFD en el LECS no es muy expresiva, con una moderada prevalencia, sobre todo a costa del depósito de factores del complemento, muy escasa en Igs que son las que dan realmente más peso específico a una banda, patrón granular fundamentalmente de partículas finas, siempre menos manifiesto que los gránulos gruesos, y con escasa intensidad y grosor.

Cuando relacionamos aquellos enfermos con/sin clínica extracutánea en algún momento a lo largo de la historia de su enfermedad con las observaciones en la IFD, obtenemos unos resultados más o menos significativos según valoremos la UDE (+) como depósito de Igs o de Igs/C. En el primer supuesto, a nivel de piel L, es manifiesta la diferencia entre aquellos con clínica extracutánea que tenían UDE (+) (83.33%) respecto a los que se limitaban a lesiones

cutáneas (38.46%; p: 0.07). El análisis estadístico de esta relación y de otros parámetros que iremos analizando a continuación se ve desgraciadamente coartado por el número limitado de casos de que disponemos. Cuando valoramos la UDE (+) como depósito de Igs/C/F, vemos que se mantienen diferencias en piel L (pacientes con clínica extracutánea presentan un 100% de sus biopsias con UDE positiva, mientras que los pacientes sin tal expresión sistémica tan solo un 69.23%), pero sobre todo son muy marcadas en piel NL con un 75% de casos positivos para el primer grupo y un 12.50% para el segundo (diferencias estadísticamente significativas con p: 0.02).

De esto podríamos deducir, si el hecho de que exista clínica extracutánea es extrapolable al de formas más severas de la enfermedad, que el estudio de IFD en piel L y sobre todo en piel NL puede ser útil como factor pronóstico. Estos datos se corresponderían con los obtenidos al analizar la relación entre el número de criterios de la ARA para el diagnóstico de LES en nuestros enfermos y los resultados de la IFD. Así, los pacientes con biopsias en piel lesional que presentan fluorescencia positiva en la UDE (valorando el depósito de Igs/C) poseen una media de 2.64 criterios; por contra, los pacientes con UDE negativa ofrecen una media de 2 criterios.

Sontheimer y cols.⁶⁷ de hecho, en su casuística encuentran que cinco de los seis enfermos con UDE (+) en piel NLne tenían criterios ARA de LES y que precisamente los tres enfermos con alteraciones renales (3 de 27) tenían UDE (+) en piel NL.

Cuando relacionamos los resultados de la IFD en las biopsias de pacientes con ANA a título $\geq 1/40$ (9 pacientes: 11 biopsias de piel L y 8 de NL) y aquellos sin ANA o a título $< 1/40$ (7 pacientes: 7 biopsias de piel L y 4 de NL), determinaciones practicadas en el periodo de tiempo en que se realiza la biopsia, observamos que existe una cierta tendencia, moderada en todo caso, a nivel de piel L que relaciona las biopsias de pacientes con ANA $\geq 1/40$ con un porcentaje mayor de positividad en la UDE (54.54% si valoramos el depósito de Igs y 90.90% si Igs/C) que aquellos sin ANA (42.85% si Igs y 57.14% si Igs/C).

Por otra parte, no encontramos relación alguna, ni en piel L ni NL, entre las biopsias de pacientes con/sin Ac anti SS-A/Ro o las biopsias de pacientes con/sin HLA DR3 o HLA A1 en relación a los resultados obtenidos en la IFD. Por el contrario, a nivel de piel L y

valorando el depósito de Igs, sí apreciamos una mayor frecuencia de UDE (+) en aquellos pacientes con HLA B8 respecto a los que no lo poseen (p: 0.03).

Desde el trabajo original de Sontheimer, Thomas y Gilliam en 1979 ⁶⁷ en el que afirman que los porcentajes de positividad en la UDE se ven claramente influenciados por el tipo de lesión biopsiada (88% de UDE (+) en biopsias de lesiones pápuloescamosas frente al 29% en lesiones anulares), han surgido autores que han confirmado tal supuesto ¹⁹ frente a otros, como Nieboer y cols. ³⁵ que obtienen resultados parejos (8/22 biopsias = 36% en lesiones anulares; 10/29 = 34% en pápuloescamosas). Algunos no discriminan en sus resultados entre un tipo u otro de lesión. En nuestra experiencia no evidenciamos claras diferencias. De hecho, si consideramos la UDE (+) como depósito exclusivo de Igs, existe un mayor número de casos positivos en lesiones psoriasiformes (60%) que anulares (45.45%) y a la inversa, si consideramos la UDE (+) como depósito de Igs/C, la mayor frecuencia de positivities se da en las anulares (81.81%) respecto a las psoriasiformes (60%), por supuesto sin diferencias estadísticamente significativas en ambos casos. Pero si además, ya incluyendo únicamente los casos positivos, relacionamos el tipo de lesión con el número de inmunorreagentes depositados, tampoco las diferencias son muy evidentes (anular: media de 3.5 inmunorreagentes; psoriasiforme: media de 2.75; mixto: media de 3.5).

La explicación que daban Sontheimer y cols. ⁶⁷ a sus resultados era la de que en las lesiones anulares como las biopsias se tomaban del borde, por tanto más recientes, los porcentajes de positividad en la IFD eran menores, a semejanza de otras formas clínicas que ya hemos comentado previamente, donde la IFD es frecuentemente negativa en lesiones muy precoces. O quizás ésto tuviera también que ver con las diferencias en la actividad de las lesiones (borde de las lesiones anulares más activo que placas pápuloescamosas). Por ello, nos dispusimos a relacionar los resultados de la IFD con el tiempo de evolución de las lesiones biopsiadas, así como con su actividad clínica. Es cierto que las lesiones anulares tienen una media de evolución de 2.13 meses, menor que las psoriasiformes (media de 3 meses), pero al valorar el tiempo de evolución independientemente del tipo de lesión, hemos podido comprobar que las biopsias de las

lesiones con UDE (+) tenían una media de 2.28 meses, muy próxima a los 2.37 meses de media para los casos con UDE (-). De la misma manera, al relacionar el tipo de lesión con la actividad clínica, podemos ver que existe un cierto predominio de la situación de brote sobre la estable en las lesiones anulares (7/4), no así en las psoriasiformes (2/2). Al relacionar la actividad clínica, independientemente del tipo de lesión, encontramos porcentajes de positividad en la UDE (Igs/C) prácticamente equiparables (81.81% y 83.33%) entre la situación de brote y estable. Y a su vez, si ahora cogemos solo los casos positivos, veremos que en las lesiones en brote, la media de inmunorreactantes depositados es de 3.5 frente a un inmediato 3.4 para las lesiones en situación estable (eso sí, con clara diferencia a la media de un solo inmunorreactante para los casos positivos en lesiones en estado de involución).

Esto podría hacernos deducir que ni el tipo de lesión clínica ni el tiempo de evolución o la situación de actividad clínica influyen, al menos decisivamente, en los resultados de la IFD.

La importancia del tratamiento sobre los hallazgos en la IFD es muy difícil de evaluar dado el número limitado de casos.

3.- INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA A NIVEL DE LOS VASOS DERMICOS.

La única referencia válida que hemos encontrado de estudios de IFD sobre LECS en relación a los vasos dérmicos, fué realizada por Sontheimer y cols.⁶⁷ detectando depósitos fluorescentes en el 13% (2/15) de las biopsias de piel L, 17% (4/23) de las localizadas en piel NL de superficie flexora de antebrazo y ningún caso de 13 en piel NL de area deltoidea, siendo la IgG la inmunoglobulina más frecuentemente depositada sola o acompañada de IgM o IgA.

Nuestro estudio señala unos porcentajes de positividad muy similares a los observados en el LEEC en piel L, con un 11.11% (2/18) de vasos positivos si valoramos como tales exclusivamente el depósito de Igs, un 16.66% (3/18) si Igs/C y 27.77% (5/18) si Igs/C/F, es decir que en dos casos el único inmunorreactante depositado era el fibrinógeno. Todos ellos pertenecen a piel Le, pues en las 7 biopsias de piel Lne no se encontraron vasos (+). De las 12

biopsias en piel NL, solo en una se pudo observar IgM exclusivamente en la pared de los vasos.

En la composición de estos depósitos intervenían exclusivamente la IgM (en 2), C3 (en 3), properdina (en 2) y fibrinógeno (en 5). El resto de inmunorreagentes (IgG, IgA, IgD, IgE, C4, C1q y C3pa) no tuvieron expresión alguna.

Estos depósitos que incluían todo el espesor de la pared (excepto un caso de depósito subendotelial) y que se localizaban en los vasos de la dermis superficial, o en todo caso extendiéndose además a la dermis media-profunda, mostraban un patrón granular característico, con la excepción ya habitual del fibrinógeno que exhibía patrón homogéneo.

A la hora de correlacionar los resultados en los vasos dérmicos con otros parámetros, nos vemos nuevamente limitados por el número de biopsias con vasos positivos en piel Le, de tal manera que no deben sacarse conclusiones sólidas de ello. A través de su análisis, vemos que la positividad o negatividad de los vasos no se correlaciona de forma determinante con: la presencia de ANA, de Ac anti SS-A/Ro, de HLA DR3, tipo de lesión o el tratamiento. Parece existir una cierta diferencia con las biopsias de aquellos pacientes que presentan o han presentado clínica extracutánea en algún momento de su enfermedad, en las que se observan vasos (+) en 3/3 (100%) frente a 2/8 (25%) de los que solo habían tenido lesiones cutáneas.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

1.- POBLACION Y MATERIAL DE ESTUDIO.

La población de estudio diagnosticada de LES corresponde a 41 pacientes a los cuales se les realizaron 70 biopsias, con un marcadísimo predominio femenino traducido en una relación M/H de 12.6/1.

La media de edad en que se realiza por primera vez el diagnóstico de LES es de 30.95 años, mientras que la media de edad en que se practica la IFD es de 35.68, aproximadamente cinco años más tarde del diagnóstico, de manera global. Por otra parte es muy prolongado el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta que se realiza la IFD, con una media de 64.80 meses, de tal manera que los pacientes estudiados son, en general, LES de medio-largo tiempo de evolución.

Davis y Gilliam en 1984 ¹⁶ realizan un brillante estudio con pacientes de LES, observando que la edad media en el momento de su diagnóstico no presentaba diferencias evidentes entre los grupos con UDE (+) y UDE (-). Valorando el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de LES hasta que se realiza la IFD (media de 2.1 años, menos de la mitad de la nuestra), eso sí, los pacientes con UDE (+) mantenían una media menor, con diferencias estadísticamente significativas, sobre el grupo con UDE (-), lo cual podría explicarse, como veremos más adelante, en el sentido de que si los pacientes con UDE (+) identifican a un subgrupo con LES más severo, son remitidos a centros especializados o consultan más rápidamente.

Treinta y uno de 41 pacientes (75.60%) habían presentado lesiones cutáneas de LE en algún momento a lo largo de la historia de su enfermedad, porcentaje que se corresponde con el de algunas series amplias ^{209,210}, predominando dentro de ellas las máculas eritematosas que, solas o acompañadas de otro tipo de lesiones (discoides,...) constituían 21 de los 31 casos. De todos ellos, en 17 las lesiones habían permanecido localizadas en la cabeza y en 14 se extendían, además de la cabeza, por otras zonas de la superficie corporal. Hasta un 56.09% habían padecido afectación de mucosas y un 36.58% referían fotosensibilidad.

El número de criterios de la ARA revisados de 1982 ²⁰² que cumplían nuestros pacientes se repartía muy uniformemente entre 4 y 9.

De las 16 lesiones cutáneas que fueron biopsiadas para realizar la IFD, 5 eran discoides, 4 placas eritematoedematosas de superficie lisa y 4 de superficie descamativa, 2 máculas eritematosas y un nódulo localizado en región sacra, la mayoría de las cuales tenían menos de 6 meses de evolución.

2.- INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA A NIVEL DE LA UNIÓN DERMOEPIDERMICA.

El primer y más importante dato respecto al estudio de IFD es lógicamente su positividad o no. La frecuencia de los depósitos en el LES nos muestra una buena serie de cosas. Para empezar, los porcentajes van a variar según el número de inmunorreagentes que exijamos estén presentes para valorar o no su positividad. Si consideramos exclusivamente el depósito de Igs, obtenemos a nivel de piel L un 81.25% de positividad, mucho más elevado que en las anteriores formas clínicas. Si a eso añadimos que el depósito pueda estar constituido por Igs/C, la positividad asciende a 15 de las 16 biopsias realizadas (93.75%). A nivel de piel NL, también obtenemos elevados porcentajes. Si consideramos solo el depósito de Igs, se observa fluorescencia en la UDE en el 59.25% de los casos y si añadimos Igs/C entonces será un 66.66%. Dado que en ningún caso, sea piel L o NL, el fibrinógeno es único inmunorreagente depositado, no tiene objeto diferenciar los porcentajes cuando valoramos como UDE a Igs/C o Igs/C/F. Si analizamos los resultados según la localización en la piel NL, podemos comprobar que los porcentajes varían muy poco entre piel NLe y NLne.

La amplia, y a veces contradictoria, controversia que ha suscitado el tema de la prevalencia en el LES ha sido ya previamente debatida en la introducción del presente trabajo y no vamos a entrar nuevamente en el juego de cifras que fué expuesto entonces. Pero sí comentar que a nivel de piel L nuestros resultados concuerdan con la mayoría de las series amplias de la literatura ³⁴⁻³⁹. Otro tema es el de los hallazgos en piel NL. Nuestros resultados entran dentro de los

márgenes de los diferentes trabajos de la literatura, pero es que los márgenes son extensísimos. Desgraciadamente la mayoría de los estudios sobre piel NL estudian piel NLe o NLne de forma independiente, y de ello se viene a deducir que los porcentajes de positividad en piel NLe son más elevados que en NLne. Nosotros no podemos confirmar tal hallazgo por cuanto las diferencias entre una localización y otra son muy escasas (si valoramos el depósito de Igs: NLe: 60% y NLne: 57.14%; si valoramos el depósito de Igs/C: NLe: 67.50% y NLne: 64.28%), diferencias por supuesto no estadísticamente significativas. Por tanto deben de existir otros factores, además de la exposición solar, que justifiquen tales discordancias. A lo largo del desarrollo de esta discusión iremos analizando muchos de esos posibles factores.

Cuando valoramos el número de inmunorreactantes depositados en la UDE de los casos positivos, comprobamos que las diferencias entre piel L y NL no son muy amplias; tan solo se detecta una discreta elevación en la media de inmunorreactantes para piel L (valorando Igs: 2.23; valorando Igs/C/F: 4.86) sobre piel NL (valorando Igs: 1.96; valorando Igs/C/F: 4.11). Al igual que sucedía con los datos de frecuencias, las diferencias en el número de inmunorreactantes entre piel NLe y NLne también son nimias, no sirviendo este dato para disociar una de otra.

El análisis de la composición de la banda señala, a nivel de piel L, al C3 como el inmunorreactante más frecuente, hasta el punto de aparecer en la totalidad de los casos positivos. Dentro de las Igs, es la IgG la más prevalente (86.66%) destacando sobre la IgM (53.33%) y la IgA (46.66%). La combinación más frecuente de Igs es la constituida por IgG+IgM+IgA. Conviene tener en cuenta que la IgG estaba presente en todos los casos con UDE (+) en los que había Igs, dado que ningún caso aparecía la IgM o IgA o la combinación IgM+IgA solas. O bien IgG como única Ig depositada o bien en combinación con IgM, IgA o IgE, la IgG siempre estaba presente. Mencionar un único caso de IgE. Todos los factores del complemento, con la excepción de C3pa, se depositaban en la UDE, tanto los pertenecientes a la vía clásica como a la alternativa, destacando, tras el C3, la presencia del C1q en el 80% de los casos positivos. El fibrinógeno aparecía en 10 de los 15 casos con depósitos fluorescentes (66.66%).

A nivel de piel NL, el inmunorreactante más frecuente es igualmente el C3, en 33 de los 36 casos positivos (91.66%). La distribución de Igs señala también a la IgG como la más frecuente (69.66%), pero muy próxima a la IgM (61.11%). También representantes de la vía clásica y alternativa del complemento están presentes. Los resultados a nivel de piel NLe y NLne son muy similares.

Cuando confrontamos los datos obtenidos en los casos con UDE (+) en piel L respecto a NL, podemos observar que el contraste principal lo constituye el fibrinógeno con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$), lógicamente mucho más frecuente en piel L (66.66%) que en NL (8.33%). Además tienen mayor representación en piel L la IgG, C1q y discretamente la IgA y C3. Por el contrario, son más frecuentes en piel NL la properdina, de forma destacada (38.88% en piel NL y 13.33% en L, con $p: 0.07$) y discretamente la IgM y C4.

En ningún caso de piel L ni NL hemos podido observar el depósito de IgD y C3pa.

Analizando los subtipos de IgG depositados en la UDE observamos que, tanto en piel L como NL, los cuatro subtipos están representados. A nivel de piel L, mantienen frecuencias similares la IgG1, IgG2 e IgG3. Nunca aparece un subtipo solo, sino siempre en combinación unos con otros, siendo la más frecuente IgG1+IgG2+IgG3 e IgG1+IgG2+IgG3+IgG4. En piel NL las más comunes son IgG2 e IgG3, y aunque lo más frecuente es que aparezcan combinadas, se dan algunos casos aislados de IgG2 o IgG3 en exclusiva.

La controversia sobre la composición de la banda en la literatura ya ha sido tratada en la introducción. Confrontando nuestros datos con los ya publicados, apreciamos sobre todo una mayor presencia de IgA tanto en piel L como NL^{25,38,46,49,50,64,86,87} así como menor porcentaje de properdina en piel L, un 13.33% con respecto al de otros autores (40-64%)^{38,46,86,87}. El depósito de C3pa no se describe regularmente en la literatura, si bien algunas series aisladas apuntan a porcentajes cercanos al 40%^{86,87}. Perrin y cols.²¹¹, sobre 45 enfermos con LES, detectan niveles séricos disminuidos de C3pa en 7 (23%), sugiriendo que este descenso prácticamente sería solo evidente en el momento de exacerbación aguda de la enfermedad, lo cual limitaría sus porcentajes de descenso

en sangre periférica y depósito en la UDE. No obstante, parece fuera de toda duda, y existe amplia evidencia que lo confirma, la participación de la vía clásica y la alternativa del complemento en la producción del daño tisular en el LES. Esta última se ve avalada por el descenso de factores del complemento pertenecientes a dicha vía (properdina y C3pa) en el suero de enfermos con LES activo ^{212,213}, la aceleración del turn-over de la properdina y el C3pa en el lupus nefritis ^{214,215} y por supuesto en el depósito de diferentes factores de la vía alternativa, no solo en piel, sino también en los glomérulos renales ^{86,90,216,217}. Schragar y Rothfield ⁴⁶ observan correlación entre la actividad del LES y la simultánea aparición de descensos en los niveles de properdina sérica y su depósito en la UDE.

La disposición de la banda muestra diferencia en los resultados según la localización. A nivel de la piel L, existe un evidente predominio de bandas continuas unánimemente con todos los inmunorreactantes. En 3 de los 15 casos positivos algunos antisueros dan patrones continuos mientras que otros son segmentarios para las mismas biopsias. En piel NL, el predominio pertenece a la disposición segmentaria para la mayoría de inmunorreactantes, encontrando en el 27.27% discordancias entre los diferentes antisueros para las mismas biopsias. Globalmente, y con la excepción concreta de algún inmunorreactante, no existen diferencias valorables entre piel NLe y NLne.

En el LES, el patrón granular sigue siendo el más característico de las bandas, al igual que en las otras formas clínicas de LE. A nivel de piel L el predominio granular es absoluto en todos los inmunorreactantes (excepto el fibrinógeno) destacando en general el subtipo granular grueso sobre el fino (con la excepción del C1q). Tan solo la IgG, y por supuesto el fibrinógeno, muestran patrones lineal grueso, así como el patrón shaggy queda limitado a algunos casos aislados de C1q y sobre todo de C3. En piel NL, al igual que L, el predominio granular es completo (excepto en el fibrinógeno) si bien por el contrario, es más característico el subtipo granular fino. El patrón lineal grueso se limita también a la IgG y al fibrinógeno. En general, los resultados en piel NLe y NLne son análogos.

Cuando valoramos conjuntamente todos los inmunorreactantes, podemos observar, en piel L y NL, que la mayoría de las biopsias muestran uniformemente el patrón granular con todos los

inmunorreactantes, pero que no obstante aparecen también combinaciones con patrones mixtos según unos u otros antisueros para las mismas biopsias cutáneas.

La relación +/++/+++ , en cuanto a la intensidad de la banda, en piel L de 1/1.26/1.21 y en piel NL de 3.16/1.87/1 deja fuera de toda duda otra de las grandes diferencias entre las bandas fluorescentes en piel L frente a NL. En piel L existe una tendencia a intensidades +/+++ sobre todo con IgG, C3, C1q y fibrinógeno, y a +/++ con IgA, IgE, C4 y properdina, mientras que en piel NL se ven sobre todo intensidades de una cruz, predominando para la mayoría de los inmunorreactantes, excepto IgG, las intensidades +/++. Los resultados en piel NLe y NLne se siguen manteniendo similares.

Del grosor de la banda podemos afirmar algo parecido. En piel L lo más frecuente es encontrar bandas de grosor mediano con una relación delgado/mediano/grueso de 1.66/2.58/1, mientras que en piel NL lo más característico es observar bandas delgadas, con clara diferencia sobre el resto (relación 9.45/2.72/1).

Posteriormente se analizarán todos estos parámetros en relación al LEEC y LECS.

Valorando por tanto en su conjunto los resultados a nivel de la UDE, podríamos resumir que no solo son los datos de prevalencia los que diferencian la piel L de la NL, sino que la primera es más expresiva inmunológicamente, con bandas constituidas por mayor número de inmunorreactantes, de composición algo diferente cuantitativamente, con patrón generalmente continuo y granular de grano grueso e intensidad y grosor considerables, frente a las bandas en piel NL que poseen menos inmunorreactantes, patrón segmentario y granular de grano fino e intensidad y grosor escasos. En contraposición a parte de la literatura, no encontramos grandes diferencias entre los resultados a nivel de piel Le y Lne o entre NLe y NLne.

Cuando relacionamos las diferentes manifestaciones clínicas y datos analíticos que han tenido lugar en algún momento de la historia de la enfermedad, que en cierto modo representan la severidad global del LE a modo de película prolongada en el tiempo, independientemente de lo que aconteciera en el momento de la biopsia, con los resultados de la IFD en la UDE a nivel de piel NL, comprobamos como aquellos pacientes que sufrían o poseían algunos

de estos parámetros clínicos o datos de laboratorio presentaban porcentajes mayores de positividad en la UDE, en contraposición con otros parámetros y datos en los que sucedía lo contrario, siempre con márgenes escasos de diferencia. Tan solo se han significado estadísticamente, con frecuencias más elevadas de UDE (+), los pacientes que contaban historia de fotosensibilidad (p: 0.04) o síndrome constitucional (p: 0.02).

Si ahora volvemos a relacionar estos parámetros clínicos y datos de laboratorio con los resultados en la UDE de piel NL, pero contando exclusivamente en si estaban o no presentes en el momento de realizar la biopsia para IFD, es decir, no una película del pasado sino una foto del presente, encontramos resultados muy diferentes. En cuanto a los parámetros clínicos, en su totalidad es bastante más frecuente el número de positividad en la UDE cuando cada dato estaba presente que en su ausencia. Esto llega a ser estadísticamente significativo en el caso de: síndrome constitucional (p: 0.002) y serositis (p: 0.01), y muy próximo a la significación estadística con: artralgias/artritis (p: 0.08), alteración clínica renal (p: 0.06), trombosis (p: 0.10) y la presencia de lesiones cutáneas específicas (p: 0.052). En general, no existen grandes diferencias en los resultados según escojamos piel NLe o NLne, siendo en unos más marcada la diferencia para unos parámetros en piel NLe y viceversa con NLne. Valorando los datos analíticos, comprobamos que aquellos pacientes que tenían disminución de C3 y/o C4, o bien alteraciones hematológicas según criterios de la ARA o bien elevación de la VSG, todos ellos conocidos marcadores de actividad de la enfermedad, en el momento en que se realizaba la biopsia para IFD, poseían también bandas fluorescentes en la UDE con mayor frecuencia, de forma estadísticamente significativa en los tres supuestos (p: 0.006, p: 0.02 y p: 0.01 respectivamente, valorando piel NLe+NLne).

Confrontando los resultados en la IFD referentes a estos parámetros a lo largo de la historia de la enfermedad y los presentes en el momento de la biopsia cutánea (máxime cuando en estos la casuística es lógicamente menor y por tanto la significación estadística más cara de obtener) podemos concluir que la IFD es una técnica útil como marcador de actividad, debiéndose añadir a otros factores, considerados como tales en la valoración integral de la actividad y severidad presente del paciente con LES. Las pequeñas

diferencias y dispares resultados según se escojan unos u otros parámetros no nos permiten tener preferencias por una u otra localización (piel NLe o NLne) a la hora de seleccionar la biopsia en piel NL.

Todos estos datos se ven corroborados de una manera conjunta cuando valoramos otro parámetro como es la actividad clínica global de la enfermedad, según los criterios citados en el capítulo de Materiales y Método. Podemos comprobar como en el LES denominado activo los porcentajes de positividad en la UDE son mucho más elevados que en el LES inactivo, con diferencias estadísticamente significativas tanto en piel NLe ($p: 0.01$) como NLne ($p < 0.0001$) o incluyendo ambas ($p: 0.0001$).

A su vez otro apunte más que realza el papel de la IFD en la actualidad de la enfermedad, y no en la historia pasada, es la observación de que la media de criterios de la ARA en las biopsias con UDE (+) es idéntica (6.22 criterios) a la de aquellos con UDE (-).

La consideración de que la presencia de depósitos en la UDE de piel NL en enfermos con LES es un test dinámico que depende de las "oscilaciones" en la actividad del LES ya ha sido comentada por sucesivos autores a lo largo de los años 25,30,56,187,191. Aunque con criterios diferentes para unos y otros autores, Smith y cols. 25 distinguen LES inactivo de LES activo, al cual subclasifican en +, ++ y +++, detectando frecuencias crecientes en el número de casos positivos con UDE (+) a medida que el LES va siendo más activo. Halberg y cols. 56 encuentran diferencias amplias entre LES activo (91% de UDE positiva) y LES inactivo (33%). Probablemente sea la IFD en combinación con, no en lugar de, otros parámetros (VSG, niveles del complemento, linfopenia, título de Ac anti DNAn,...) la mejor guía para monitorizar la actividad de estos enfermos.

La controversia relativa a cuales de los parámetros tanto clínicos como analíticos se correlacionan con la IFD ha sido ampliamente debatida en la introducción. Cada variable tiene sus partidarios y sus detractores. Nosotros aportamos nuestra experiencia.

Un tema fascinante y que ha sido merecedor de muchas páginas escritas a lo largo de los años es el relativo a la composición de los depósitos en la UDE y a su posible relación con los anticuerpos circulantes. Nosotros realizamos la determinación de ANA

simultáneamente con la obtención de la biopsia cutánea para IFD. Con ello hemos podido comprobar que de los 41 pacientes, en 36 había ANA circulantes distribuyéndose en títulos desde 1/20 a 1/5120 (mayoría entre 1/80 y 1/640). Cuando relacionamos las biopsias de los pacientes que tenían ANA con las de aquellos que no los poseían, vemos que en el primer grupo el porcentaje de positivities a nivel de la UDE es bastante más elevado que en el segundo, tanto en piel NLe como NLne (NLe+NLne: 70.21% de positivities en los primeros y 42.85% en los segundos). Ahora incluyendo exclusivamente a los pacientes que tenían ANA, si valoramos la relación entre los títulos de ANA con la positividad en la UDE, comprobaremos que a medida que va elevándose el título de ANA, lo va haciendo el de positivities en la IFD. Aplicando el método estadístico a este supuesto, vemos que la diferencia es significativa ($p: 0.03$), lo cual indica que la probabilidad de encontrar depósitos en la UDE es mayor cuanto mayor sea el título de ANA. No solo eso, sino que valorando, en los casos con UDE (+), el número de inmunorreagentes depositados, hemos podido observar que, tanto en piel L como NL, a medida que va elevándose el título de ANA también lo va haciendo la media de inmunorreagentes, de modo que no solo es mayor la prevalencia de los depósitos, sino también su expresividad inmunológica.

Al realizar este mismo estudio pero en referencia a los Ac anti DNAn comprobamos lo siguiente: en la determinación de Ac anti DNAn realizada simultáneamente a las biopsias para IFD en 39 enfermos con LES, encontramos la presencia de estos anticuerpos en 22, cuyos títulos presentaban un rango de 1/2 a 1/1024, encontrándose la mayoría entre 1/4 y 1/64. Pues bien, existen diferencias estadísticamente significativas ($p: 0.03$) al relacionar el porcentaje de positivities en la UDE en relación a las biopsias de pacientes con y sin Ac anti DNAn en piel NL, de tal manera que en aquellos que tenían anticuerpos se detectaban depósitos fluorescentes en el 78.57%, mientras que los que no los poseían mostraban un 50% tan solo. Si ahora valoramos también, dentro de los casos con Ac anti DNAn, la influencia del título, vemos como a medida que va elevándose éste, el porcentaje de positivities en la UDE va siendo mayor, tanto en piel NLe como NLne, aunque sin cumplir criterios de significación estadística, pero sí mostrando una tendencia clínicamente relevante. De la misma manera, también podemos

comprobar cómo, dentro de los casos positivos en la IFD, el número de inmunorreagentes depositados es más elevado en las biopsias de pacientes con Ac anti DNAn tanto en piel L (media: 5.37) como NL (media: 4.77) respecto a los que no tenían estos anticuerpos (piel L: media de 4.66; piel NL: media de 3.33).

Por tanto, comprobamos la relación estrecha entre los resultados de la IFD y la presencia y título de ANA y Ac anti DNAn. Como estos parámetros también están claramente aceptados como marcadores de actividad de la enfermedad, nuevamente se confirman nuestras consideraciones anteriores al valorar la IFD como una importante herramienta en la monitorización del paciente con LES, sin tampoco poder demostrar diferencias muy evidentes en el uso de piel NLne frente a NLe.

Entrando a analizar la composición de estos anticuerpos en referencia a los inmunorreagentes depositados en la UDE, hemos podido observar lo siguiente: se realiza la determinación de IgG, IgM e IgA pertenecientes a los ANA en 29 pacientes. De ellos, la IgG forma parte de los ANA en 24, mostrando en ellos tendencia a títulos elevados. La IgM y la IgA forman parte de los ANA en 10 y 11 casos respectivamente, y en ambas la tendencia era a títulos bajos. También se determinó la composición de los ANA en relación a los subtipos de IgG en 8 pacientes. La IgG1 estaba presente en los 8 y a títulos elevados en todos ellos (título $> 1/160$ dado que no se realizaron mayores diluciones), mostrándose como el principal subtipo de IgG constituyente de los ANA. La IgG3 estaba presente en 6 con uno solo de ellos a título $> 1/160$, encontrándose el resto entre $1/40$ y $1/80$. La IgG2 e IgG4 no fueron detectadas en ningún caso. Estos datos están en relativa concordancia con los obtenidos por González y Rothfield ²¹⁸ y Tojo y cols. ²¹⁹, donde también la IgG es el principal componente de los ANA, si bien el porcentaje de IgA es menor que en nuestra casuística. Estos últimos autores observan que los sueros son bastante heterogeneos en cuanto a subclases de IgG se refiere, siendo la IgG1 e IgG2 (14/14 casos) e IgG3 (8/14) los más frecuentes. Cuando relacionamos la composición de nuestros ANA con las Igs y subtipos de IgG depositados en la UDE, cada inmunoglobulina por separado, tanto en piel L como NL, comprobamos que existe escasa correlación entre unos y otros, incluyendo todos y cada uno de los componentes, de tal manera que los depósitos de Igs en la UDE no

parecen tener relación, al menos valorados globalmente, con las Igs circulantes formando parte de los ANA.

Pero si este mismo estudio lo llevamos a cabo con la composición de los Ac anti DNAn, el panorama cambia radicalmente. Se estudia la composición de IgG, IgM e IgA en 29 pacientes con Ac anti DNAn circulantes, obteniendo un resultado equiparable al de los ANA, con la IgG como la inmunoglobulina más frecuente y a títulos mayores, y las IgM e IgA con escasa presencia y a títulos bajos (IgM algo más frecuente que IgA). Cuando relacionamos la composición de estos Ac anti DNAn con las Igs depositadas en la UDE, comprobamos que, tanto en piel L como NL, sí existe una correspondencia, incluso estadísticamente significativa con la IgG e IgM, no tanto con la IgA. Cuando incluimos globalmente las tres Igs y todas las biopsias (L+NL), la correspondencia es muy elevada, con significación de $p: 0.00006$. Esto nos hace sugerir que los depósitos en la UDE están constituidos no tanto por los ANA de forma global, sino por complejos inmunes DNAn-Ac anti DNAn en particular, al menos en un porcentaje considerable.

Aunque los mecanismos básicos que subyacen en la patogenia del LES no están claros, estudios inmunopatológicos han establecido la importancia de los complejos DNAn-Ac anti DNAn en la iniciación al menos del daño glomerular y probablemente también de otros órganos en enfermos con LES ^{84,220,221}. Mendlovic y cols. ²²² demuestran la importancia del DNA en la inducción de LES experimental en ratones empleando un Ac monoclonal anti DNA humano. Son notorios los trabajos en que se correlaciona la presencia y título de Ac anti DNAn séricos con la actividad y severidad de LES ^{84,100,101,223,224}. Yount y cols. ²²⁵ determinan que estos Ac anti DNAn circulantes están constituidos casi exclusivamente por IgM, IgG1 e IgG3, con títulos bajos también de IgG4, IgG2 e incluso IgE. Pennebaker y cols. ⁸⁵ llegan a relacionar la composición, de tal modo que aquellos Ac anti DNAn constituidos predominantemente por IgG se detectan en LES más activos y severos, mientras que los constituidos preferentemente por IgM son formas más leves y de mayor supervivencia. Y más en concreto en la piel, también ha sido destacada la correlación a nivel de piel NL entre la positividad en la IFD y la presencia y título de Ac anti DNAn en humanos y experimentalmente en ratones ^{22,24,41,48,49,52,54,99,191}. Al igual

que en el riñón parece bien definido el depósito de complejos inmunes DNAn-AntiDNAn, en la piel también hay abundantes sugerencias al respecto 28,133,134. Nuestra experiencia relacionando la composición de los inmunorreactantes en la UDE con los anticuerpos circulantes anti DNAn aporta otro grano de arena a estas afirmaciones que cuentan también con sus detractores 53. Otra cuestión es si esos complejos inmunes son depositados a partir de la circulación sanguínea o bien son producto de la liberación local de DNA tras variadas agresiones (exposición UV,...).

Valorando la influencia del tratamiento sobre los resultados de la IFD a nivel de piel NL, comprobamos que en aquellos pacientes tratados con prednisona oral (5-100 mg/día), el porcentaje de UDE (+) es bastante menor que en los no tratados (diferencia estadísticamente significativa con $p: 0.01$). Estos mismos resultados los obtenemos cuando analizamos los porcentajes de positividad de la IFD en los pacientes tratados con prednisona asociada a citostáticos ($p: 0.002$) o agrupando ambas opciones terapéuticas: prednisona solo y prednisona+ citostáticos ($p: 0.008$). Confrontando estos datos con los de la literatura, descubrimos las discrepancias según los diferentes autores. Parece ser que existe amplia mayoría que afirma la influencia negativa de los citostáticos sobre la IF 16,46,155. Mayor discusión se plantea sobre los corticoides, llegando incluso Davis y Gilliam 16 a establecer diferencias según la dosis del fármaco. Nuestros pacientes tratados exclusivamente con prednisona mantenían dosis muy variables (3 con 5 mg/día, 15 con 10 mg., 7 con 20 mg., 3 con 30 mg., 2 con 60 mg. y 4 con 100 mg.), pese a lo cual, y agrupados juntos, las diferencias eran notables. Con ello se demuestra la influencia del tratamiento sobre los resultados de la IF. Otra cuestión, como apunta Blaszcyk 40 es si realmente es debido al descenso en la actividad del LES más que al tratamiento per se, y así aquellos pacientes con brote o mala respuesta pese al tratamiento siguen manteniendo frecuencias elevadas de UDE (+).

3.- INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA A NIVEL DE LOS VASOS DERMICOS.

El análisis de los datos sobre los depósitos fluorescentes en los vasos dérmicos no es fácil, pues están relativamente sometidos a la subjetividad, destreza y paciencia del observador. Existen pocos trabajos en la literatura donde se aborde este problema 38,49,61,87 y menos en un sentido profundo y detallado.

En nuestro estudio observamos que la frecuencia de los depósitos a nivel de piel L ronda la mitad de los casos (43.75% si valoramos Igs y 68.75% si valoramos Igs/C/F), con porcentajes menores en piel NL (33.33% si Igs y 48.14% si Igs/C/F), mencionando que, en esta última localización, el fibrinógeno constituye el único inmunorreactante depositado en dos casos. La composición de estos depósitos es similar en piel L y NL, donde el C3 se confirma como el inmunorreactante más frecuente (75.67% de los casos positivos) seguido de la IgM y C1q, ambos en el 64.67%. También están representados, pero con mucha menos frecuencia, la IgG, IgA, C4, properdina y fibrinógeno (este último llega a aparecer hasta en 12/26 casos positivos en piel NL). En ninguna ocasión observamos IgD, IgE o C3pa.

El patrón es mayoritariamente granular con todos los inmunoreactantes observándose esporádicos casos shaggy y homogéneo (excepción hecha del fibrinógeno, representante característico del patrón homogéneo).

Los vasos fluorescentes se localizan generalmente incluyendo la totalidad de la dermis, tanto superficial como media y profunda, a diferencia del LEEC y LECS donde se asentaban preferentemente en áreas superficiales. Los depósitos incluyen todo el grosor de la pared de estos vasos excepto algún caso de depósito exclusivamente subendotelial.

Al correlacionar las positividades en los vasos con diferentes parámetros encontramos diferencias estadísticamente significativas con los siguientes:

. Actividad clínica global del LES, de tal modo que tanto en piel L como NL, los LES en actividad tienen porcentajes mayores de positividad que los no activos (piel L: p: 0.002; piel NL: p: 0.002). De

este modo, también la información sobre la fluorescencia en los vasos puede ser útil como indicador de actividad, y de hecho también existe correlación significativa con:

. Resultado de la IFD a nivel de la UDE. De tal manera que, sobre piel NL, aquellos casos con depósitos en la UDE tienen mayor porcentaje de positividad también en los vasos ($p: 0.0001$),

. Acción del tratamiento. Cuando valoramos aquellas biopsias de pacientes que estaban recibiendo prednisona exclusivamente o bien prednisona y citostáticos, vemos como sus porcentajes en los vasos, a nivel de piel NL, decaen de forma significativa respecto a aquellos que no recibían tratamiento alguno ($p: 0.01$), demostrando así la influencia del tratamiento sobre los resultados de la IF al igual que sucedía en la UDE.

Aunque no estadísticamente significativo, sí se observa con más frecuencia, pero discretamente, mayor número de casos con vasos (+) en pacientes que habían padecido episodios de trombosis vascular. Por otra parte no encontramos relación alguna con la posesión o no de Ac anti SS-A/Ro.

Cuando lo relacionamos con las biopsias de pacientes que tenían o no tanto ANA como Ac anti DNAn circulantes, de forma independiente, en el momento en que se realiza la biopsia, observamos que en ambos supuestos los porcentajes de positividad en los vasos son bastante mayores cuando ambos tipos de anticuerpos estaban presentes. Es más, si lo relacionamos, no con la simple presencia de los anticuerpos, sino con su título, vemos como también en ambos casos las positividades van incrementándose gradualmente en paralelo a la elevación de los títulos, de tal manera que títulos mayores de ANA o de Ac anti DNAn suponen más probabilidades de encontrar vasos fluorescentes. De hecho, pacientes con diluciones $> 1/1280$ de ANA y $> 1/16$ de Ac anti DNAn presentan vasos fluorescentes en todas las biopsias. Estos datos vuelven a confirmar la utilidad de la fluorescencia vascular en la valoración de la actividad de la enfermedad.

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LEEC - LECS - LES.

Hasta ahora hemos analizado individualmente cada una de las formas clínicas. Es interesante valorarlas también contrastándolas.

Comenzando por las frecuencias de fluorescencia hemos observado que, a nivel de piel L, los porcentajes de positividad cuando consideramos el depósito de Igs/C/F son similares, con frecuencias decrecientes pero muy próximas, entre LES (93.75%), LECS (88.88%) y LEEC (85.56%). En cambio cuando se valora exclusivamente el depósito de Igs, las diferencias se marcan mucho más, de tal modo que el porcentaje en el LES sigue siendo muy elevado (81.25%) para descender a un 58.20% en el LEEC y más todavía a un 50% en el LECS, confirmando así que en estas dos últimas formas clínicas, especialmente el LECS, un buen número de las bandas fluorescentes están constituidas exclusivamente por factores del complemento y/o fibrinógeno.

Los hallazgos más destacados se dan en piel NL al observar frecuencias relativamente elevadas en el LES frente a las otras formas clínicas, que presentan porcentajes parejos (de nuevo con un amplio bache al valorar el depósito de Igs). Se ha dicho que la observación de bandas fluorescentes en piel NL es útil para la valoración diagnóstica de LES respecto a las otras formas clínicas, de tal modo que la aparición de UDE (+) en LEEC debe hacer sospechar el posible paso hacia formas de LES. Los porcentajes bastante significativos en piel NL de LEEC nos permiten sugerir que quizás no sea solo este el parámetro a valorar en la identificación de grupos de riesgo dentro de las formas cutáneas, sino más bien el análisis de todos los factores que caracterizan a la banda (composición, disposición, patrón, intensidad y grosor). En la literatura también se ha discutido mucho sobre la oportunidad de obtener las biopsias en piel NLe o NLne para dar un significado mayor a los depósitos, inclinándose la balanza a favor de la última por cuanto se gana especificidad. Nuestros datos no justifican esta discusión al encontrar muy pocas diferencias, no solo en prevalencia, sino en las características de los diferentes parámetros entre ambas localizaciones.

En un repaso por las variables que conforman las bandas en los casos positivos, vemos como tanto en piel L como NL, el mayor número de inmunorreagentes depositados de da en el LES con amplia diferencia (tanto si consideramos el depósito de Igs, Igs/C o Igs/C/F).

En la composición de la banda también encontramos diferencias considerables. En piel L, observamos que la presencia especialmente de IgG y C1q es mucho más frecuente en LES que en el resto, siendo ya menos marcada con IgA y C3. En el LECS destaca el importante descenso en la frecuencia de IgM y en el LEEC la mayor presencia de properdina respecto a las otras formas clínicas. A nivel de piel NL se confirman los resultados anteriores, con una muy importante presencia de IgG, C1q e IgA en el LES, hasta tal punto que el C1q no llega a detectarse en caso alguno de LECS y LEEC, por 21/36 (58.33%) en el LES. Estos resultados irían acorde con las observaciones de diferentes autores según los cuales la presencia de IgG, y sobre todo si va acompañada de C1q, es marcador de actividad, severidad y peor pronóstico 19,41,48,53,56,85,97,99. Nuevamente la IgM en el LECS se mantiene en porcentajes muy bajos respecto al LEEC y LES.

La disposición de la banda indica, a nivel de piel L, el contraste entre la predilección hacia formas continuas del LES por el segmentario de LEEC y LECS, estos últimos en porcentajes similares o en todo caso con mayor tropismo todavía hacia el patrón segmentario en el LECS respecto al LEEC. En piel NL, todas las formas clínicas muestran preferentemente disposición segmentaria.

Las diferencias en cuanto al patrón son escasas dada la superioridad absoluta del granular sobre los otros patrones. Los pequeños matices respecto al tamaño de los gránulos los consideramos, por su subjetividad, de muy limitado interés práctico. En todo caso, se adivina una mayor, aunque discreta, presencia de patrones shaggy y lineal grueso (excluyendo el fibrinógeno) en el LES.

Valorando la intensidad y el grosor comprobamos que, a nivel lesional, las diferencias cuantitativas también son evidentes dado que en el LEEC y LECS predominan claramente las intensidades +/-++ y grosor delgado/mediano, mientras que en el LES la tendencia es hacia ++/+++ y grosor mediano/grueso. En piel NL, mientras que en el LEEC y LECS, incluyendo la totalidad de los inmunorreagentes, solo se

presentan intensidades de una cruz y grosor delgado, en el LES aunque predominan estos, también se observan intensidad y grosor mayores.

De este repaso podríamos deducir que las formas sistémicas de LE no solo tienen mayor prevalencia de depósitos, sino que sus casos positivos son más ricos y expresivos por medio de la IFD, de tal manera que al menos cuantitativamente se pueden establecer diferencias. El LEEC, aunque parejo, también es más copioso en las características que definen estas bandas que el LECS.

A través de este pormenorizado viaje por los recovecos de la IFD en el LE, pensamos que hemos podido exprimir, sacar al menos una buena parte del jugo que esta técnica puede aportar a la valoración de estos enfermos, de tal modo que ya no podemos conformarnos con el sí/no o con el test de la banda lúpica positivo/negativo que desgraciadamente se impone en numerosos trabajos de la literatura actual, sino que ha de acompañarse de un buen complemento de datos que permita una mucho más correcta interpretación de las bandas.

CONCLUSIONES.

. La Inmunofluorescencia Directa es una técnica útil en la valoración del enfermo con LE. Esta evaluación ha de hacerse en su conjunto en base a criterios clínicos, de laboratorio, histológicos y de IF. Esta última nunca debe de interpretarse exclusivamente por sí misma, sino dentro de un contexto global, como un dato complementario más, que en ocasiones puede tener una utilidad diagnóstica y pronóstica.

INMUNOFLUORESCENCIA A NIVEL DE LA UNION DERMOEPIDERMICA

. La frecuencia de depósitos fluorescentes tanto en piel lesional como no lesional de las tres formas clínicas de LE es muy variable dependiendo de los requisitos que exijamos para la consideración de una banda como positiva (Igs, Igs/C, Igs/C/F). Estos desfases tan evidentes indican que un buen número de bandas están constituidas exclusivamente por factores del complemento o fibrinógeno, especialmente en el LEEC y LECS, pudiendo justificar la controversia de la literatura en cuanto a prevalencia. El elevado porcentaje en el LES demuestra la alta sensibilidad de esta técnica.

. El C3 es el inmunorreactante más frecuentemente depositado tanto en piel L como NL en el LEEC, LECS y LES (con la excepción de piel L de LECS donde se ve discretamente superado por el fibrinógeno). La IgG es la inmunoglobulina mas prevalente en piel L y NL de LES y LECS, mientras que la IgM lo es en piel L y NL del LEEC. Estos hallazgos junto a la elevación proporcional en los porcentajes de IgM en piel NL respecto a L y, por otra parte, la presencia mucho más frecuente de IgG y C1q en el LES sobre las otras formas clínicas, concede a estos inmunorreactantes cierto valor como indicadores pronósticos. Todos los subtipos de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) están representados en los depósitos.

. La presencia de componentes del complemento tanto de la vía clásica como de la alternativa justifica la participación que ambas rutas ejercen en los depósitos fluorescentes de la UDE y su posible papel patogénico en la producción del daño tisular.

. La disposición segmentaria es claramente predominante, con la mayoría o totalidad de los inmunorreactantes, en piel L y NL de LEEC y LECS y NL de LES, invirtiéndose hacia disposiciones continuas en piel L de LES.

. El patrón característico y abrumadoramente mayoritario en todas las formas clínicas de LE, tanto en piel L como NL, es el granular. Esto es evidente con todos los inmunorreactantes excepto el fibrinógeno que muestra preferentemente un patrón lineal grueso. Es probable que con una mejora en la definición de los microscopios y en la pureza de los antisueros muchos de los patrones lineal grueso y shaggy sean realmente granulares.

. La intensidad y grosor van generalmente paralelos, siendo marcadamente mayores en las bandas a nivel de piel L respecto a NL en todas las formas clínicas de LE. Consideramos que la manufactura y calidad de los antisueros puede influir en ambos parámetros, independientemente de que estos además representen medidas de cuantificación relativa de los complejos inmunes o factores del complemento depositados.

. No encontramos diferencias claramente valorables en los resultados de frecuencia, número de inmunorreactantes depositados, composición, disposición, patrón, intensidad y grosor de la banda entre piel L expuesta y no expuesta de LEEC y LECS y NL expuesta respecto a NL no expuesta en el LES.

. En el LEEC observamos relación entre un mayor porcentaje de bandas fluorescentes y:

. el tipo de lesión (p: 0.0001, con predominio en lesiones discoides), la distribución de las lesiones (predominio en las formas diseminadas), tiempo de evolución de la lesión biopsiada (predominio en lesiones entre 1.1 y 6 meses sobre las lesiones muy precoces o muy tardías) y actividad clínica cutánea (predominio en lesiones en brote).

. la presencia de ANA circulantes a título $\geq 1/40$ (piel L, p: 0.005) y de niveles séricos disminuidos de complemento (piel L, p: 0.06; piel NL, p: 0.01). Dado que estos parámetros son considerados como marcadores de actividad y severidad, la positividad de la fluorescencia a nivel de la UDE en piel L, y sobre todo en NL, podría identificar un subgrupo de pacientes con mayor actividad de la enfermedad que pudiera incluirse en las llamadas "formas transicionales" por su mayor predisposición a evolucionar hacia el polo sistémico dentro del espectro del LE.

. En el LECS:

. no evidenciamos relación alguna entre los resultados de la IFD y el tipo de lesión, tiempo de evolución de la lesión biopsiada, posesión de Ac anti SS-A/Ro, HLA DR3 o HLA A1.
 . existe un mayor número de positividads en la UDE en aquellos pacientes que han presentado clínica extracutánea en algún momento a lo largo de la historia de su enfermedad (piel NL, p: 0.02), mayor número de criterios de la ARA, presencia de ANA a título $\geq 1/40$ en el momento de la biopsia y posesión de HLA B8 (p: 0.03).

. En el LES, a nivel de piel NL, observamos relación entre los resultados de la IFD (mayor frecuencia de bandas fluorescentes en la UDE) y:

. una mayor actividad global del LES (p: 0.0001),
 . la presencia de diferentes parámetros clínicos en el momento en que se realiza la biopsia cutánea para IFD, con diferencias significativas para síndrome constitucional (p: 0.002) y serositis (p: 0.01) y próximas a la significación para artralgiar/artritis, alteración clínica renal, trombosis y alteraciones cutáneas específicas. No existe clara relación cuando se valora su existencia, no tanto en el momento actual, sino a lo largo de la historia de su enfermedad,
 . la presencia y título de ANA (p: 0.03) y Ac anti DNAn, disminución de C3 y/o C4 (p: 0.06), alteraciones hematológicas (p: 0.02) y elevación de la VSG (p: 0.01), en determinaciones simultáneas a la biopsia cutánea.

De estos puntos se deduce que la IFD en piel NL es una técnica dinámica útil como marcador de actividad de la enfermedad. Su combinación a otros parámetros es la mejor guía para monitorizar la actividad y severidad actual del LES.

. En el LES, no demostramos exista relación entre la composición de los ANA circulantes y las Igs y subtipos de Igs depositadas en la UDE, tanto en piel L como NL. Por el contrario, existe correspondencia estadísticamente significativa ($p: 0.00006$) entre las Igs que forman parte de los Ac anti DNAn circulantes y las detectadas en la UDE, particularmente en referencia a IgG e IgM, sugiriendo el almacenamiento de complejos inmunes DNAn-antiDNAn en la piel que constituirían al menos un porcentaje considerable de tales depósitos.

. En el LES, confirmamos la influencia del tratamiento, tanto con el empleo de prednisona oral ($p: 0.01$) como de prednisona asociada a citostáticos ($p: 0.002$) en la negativización de los resultados de fluorescencia en piel NL.

. En el análisis comparativo entre las diferentes formas clínicas de LE, a nivel de la UDE, comprobamos que el LES tiene globalmente una mayor expresividad inmunopatológica en base a: una mayor prevalencia en piel L y sobre todo muy marcada en NL, un mayor número de inmunorreagentes depositados y especialmente una mayor proporción de Igs constituyendo aquellos, una mayor tendencia hacia disposiciones continuas y mayor intensidad y grosor de las bandas. Los resultados en el LEEC y LECS son bastante parejos, con algunos matices cuantitativos de riqueza inmunopatológica a favor del LEEC.

. Consideramos imprescindible la especificación de lo que se entiende como banda positiva fluorescente en la UDE ya que hemos evidenciado una enorme variabilidad en los resultados de los diferentes parámetros y correlaciones, que puede incluso llegar a comprometer las conclusiones derivadas de ellos, según se valoren como depósito de Igs, de Igs y/o factores del complemento o bien Igs y/o factores del complemento y/o fibrinógeno. Por ello consideramos inadecuado el término "Test de la banda lúpica" al no estar correctamente definido en la literatura.

. Por la amplia información que se deriva de la práctica de la IFD en el LES, proponemos su anexión a los criterios de la ARA ya establecidos.

. La presencia o ausencia de inmunorreactantes en la UDE de enfermos con LE no debe entenderse como un todo o un nada, sino que ha de acompañarse de otros parámetros (disposición, patrón, composición, intensidad,...) que permitan obtener una mejor interpretación de esa banda.

INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA A NIVEL DE LOS VASOS DERMICOS.

. La frecuencia de depósitos en piel L depende, en gran medida, al igual que sucede en la UDE, de los criterios de selección empleados para definir la positividad de los vasos, siendo mucho más elevada en el LES que en el LEEC y LECS. Su observación en piel NL es prácticamente exclusiva del LES.

. La composición de los depósitos vasculares está constituida principalmente por C3 y fibrinógeno, siendo la IgM, con marcada diferencia, la inmunoglobulina más frecuente.

. Los depósitos muestran un patrón mayoritariamente granular que generalmente incluye todo el grosor de la pared.

. No encontramos relación determinante en el LECS entre la frecuencia de vasos positivos y la presencia de ANA, Ac anti SSA/Ro, HLA DR3 o el tipo de lesión, ni en el LES con la presencia de Ac anti SS-A/Ro.

. El estudio de IF a nivel de los vasos dérmicos podría tener utilidad como un marcador más de actividad en la valoración del paciente con LE al comprobar la relación entre una mayor frecuencia de depósitos vasculares y:

. lesiones en situación de brote, ANA $\geq 1/40$ (p: 0.0004) y biopsias con UDE positiva en la IFD, en el LEEC,

. mayor actividad clínica global tanto en piel L (p: 0.002) como NL (p: 0.0001), depósitos fluorescentes en la UDE de piel NL (p: 0.0001), presencia y título tanto de ANA como de Ac anti DNAn en determinaciones simultáneas a la biopsia cutánea y ausencia de tratamiento sistémico (prednisona o prednisona+ citostáticos, con p: 0.01), en el LES.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- COONS, A.H., CREECH, H.J., JONES, R.N., et al. The demonstration of pneumococcal antigen in tissues by the use of fluorescent antibody. *J. Immunol.*, 45: 159, 1942.
- 2.- COONS, A.H., KAPLAN, M.H. Localization of antigen in tissue-cells. II. Improvement in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody. *J. Exp. Med.*, 91: 1, 1950.
- 3.- RASKIN, J. Antigen-antibody reaction site in contact dermatitis. *Arch. Dermatol.*, 83: 459-461, 1961.
- 4.- BURNHAM, T.K., NEBLETT, T.R., FINE, G. The application of the fluorescence antibody technique to the investigation of lupus erythematosus and various dermatoses. *J. Invest. Dermatol.*, 41: 451-456, 1963.
- 5.- CORMANE, R.H. Bound globulin in the skin of patients with chronic discoid lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1: 534-535, 1964.
- 6.- KALSBECK, G.L., CORMANE, R.H. Bound complement in the skin of patients with chronic discoid lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 2: 178-180, 1964.
- 7.- BURNHAM, T.K., NEBLETT, T.R., FINE, G. Immunoglobulins in the skin of patients with lupus erythematosus. *Acta Derm.-Venereol.*, 46: 356, 1966.
- 8.- BURNHAM, T.K., FINE, G. The immunofluorescent band test for lupus erythematosus. I. Morphologic variations of the band of localized immunoglobulins at the dermal epidermal junction in lupus erythematosus. *Arch. Dermatol.*, 99: 413-420, 1969.
- 9.- BURNHAM, T.K., FINE, G., NEBLETT, T.R. Immunofluorescent band test for lupus erythematosus. II. Employing skin lesions. *Arch. Dermatol.*, 102: 42-50, 1970.

10.- BURNHAM, T.K., FINE, G. The immunofluorescent band test for lupus erythematosus. III. Employing clinically normal skin. *Arch. Dermatol.*, 103: 24-32, 1971.

11.- BURNHAM, T.K., FINE, G. The immunofluorescent band test for lupus erythematosus. *Br. J. Dermatol.*, 84: 176-177, 1971.

12.- TAN, E.H., KUNKEL, H.G. Immunofluorescent study of skin lesions of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 7: 348-349, 1964.

13.- TAN, E.M., KUNKEL, H.G. An immunofluorescent study of the skin lesions in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 9: 37-46, 1966.

14.- TEN HAVE-OPBROEK, A.A.W. Demonstration of immunoglobulins and complement in the skin of patients with lupus erythematosus. *Acta Dermatol.-Venereol.*, 46: 68-71, 1966.

15.- POHLE, E.L., TUFFANELLI, D. Study of cutaneous lupus erythematosus by immunohistochemical methods. *Arch. Dermatol.*, 97: 520-526, 1968.

16.- DAVIS, B., GILLIAM, J.N. Prognostic significance of the lupus band test. A 10 year longitudinal study. *Arthritis Rheum.*, 25: 57, 1982.

17.- HARRIST, T.J., MIHM, M.C.J. The specificity and clinical usefulness of the lupus band test. *Arthritis Rheum.*, 23: 479-490, 1980.

18.- DAHL, M.V. Immunofluorescence in Dermatology. En: Dahl, M.V.: *Clinical immunodermatology*. Chicago. Year Book Medical Publishers Inc., 1981: 245-261.

19.- JORDON, R.E. Cutaneous immunofluorescence. *Clinics Rheum.*, 8: 479-491, 1982.

20.- GILLIAM, J.N., SONTHEIMER, R.D. Subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin. Rheum. Dis.*, 8: 343-352, 1982.

21.- PEREZ, M. Lupus band test. *Piel*, 1: 57-58, 1986.

22.- ALCOCER, J., MORENO, J., GARCIA-TORRES, R., et al. Immunofluorescent skin band test in the differential diagnosis of systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 6: 196-203, 1979.

23.- MONROE, E.W. Lupus band test. *Arch. Dermatol.*, 113: 830-834, 1977.

24.- FURUKAWA, F., MARUYAMA, N. Genetic studies on the skin lupus band test in New Zealand mice. *Clin. Exp. Immunol.*, 59: 146-152, 1985.

25.- SMITH, C.D., MARINO, C., ROTHFIELD, N.F. The clinical utility of the lupus band test. *Arthritis Rheum.*, 27: 382-387, 1984.

26.- JACOBS, M.I., SCHNED, E.S., BYSTRYN, J.C. Variability of the lupus band test. *Arch. Dermatol.*, 119: 883-889, 1983.

27.- WEIGAND, D.A. The lupus band test: a re-evaluation. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 11: 230-234, 1984.

28.- BURGE, S.M., FRITH, P.A., MILLARD, P.R., et al. The lupus band test in oral mucosa, conjunctiva and skin. *Br. J. Dermatol.*, 121: 743-752, 1989.

29.- PERMIN, H., JUHL, F., WILK, A., et al. Immunoglobulin deposits in the dermo-epidermal junction in patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and temporal arteritis, compared by serological testing including alpha-2-macroglobulin. *Scand. J. Rheumatol.*, 6: 105-110, 1977.

30.- GROSSMAN, J., CALLERAME, M.L., CONDEMI, J.J. Skin immunofluorescence studies on lupus erythematosus and other antinuclear antibody positive diseases. *Ann. Intern. Med.*, 80: 496-500, 1974.

31.- NIEBOER, C. The reliability of immunofluorescence and histopathology in the diagnosis of discoid lupus erythematosus and lichen planus. *Br. J. Dermatol.*, 116: 189-198, 1987.

32.- CALLERAME, M.L., CONDEMI, J.J. Variability of fluorescent band skin test by means of multiplied labeled biopsies from three autopsied SLE patients. *Arthritis. Rheum.*, 19: 792, 1976.

33.- PROVOST, T.T. Lupus band test. *Int. J. Dermatol.*, 20: 475-480, 1981.

34.- TUFFANELLI, D.L. Cutaneous immunopathology: recent observations. *J. Invest. Dermatol.*, 65: 143-153, 1975.

35.- NIEBOER, C., TAK-DIAMAND, Z., VAN LEEUWEN-WALLAU, H.E. Dust-like particles: a specific direct immunofluorescence pattern in subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br. J. Dermatol.*, 118: 725-734, 1988.

36.- KAY, D.M., TUFFANELLI, D.L. Immunofluorescent techniques in the clinical diagnosis of cutaneous diseases. *Ann. Int. Med.*, 71: 753-762, 1969.

37.- TUFFANELLI, D.L., KAY, D., FUKUYAMA, K. Dermal-epidermal junction in lupus erythematosus. *Arch. Dermatol.*, 99: 652-662, 1969.

38.- O'LOUGHLIN, S., SCHROETER, A.L., JORDON, R.E. A study of lupus erythematosus with particular reference to generalized discoid lupus. *Br. J. Dermatol.*, 99: 1-11, 1978.

39.- SCHRAGER, M.A., ROTHFIELD, N.F. Pathways of complement activation in chronic discoid lupus - serologic and immunofluorescence studies. *Arthritis Rheum.*, 20: 637-645, 1977.

40.- DAHL, M.V., editor. Usefulness of direct immunofluorescence in patients with lupus erythematosus (forum discussion). *Arch. Dermatol.*, 119: 1010-1017, 1983.

41.- AHMED, A.R., PROVOST, T.T. Incidence of a positive lupus band test using sun-exposed on unexposed skin. *Arch. Dermatol.*, 115: 228-229, 1979.

42.- SONTHEIMER, R.D., GILLIAM, J.N. Regional variation in the deposition of the subepidermal immunoglobulin in NZB/W F1 mice: association with epidermal DNA synthesis. *J. Invest. Dermatol.*, 72: 25-28, 1979.

43.- JABLONSKA, S., CHORZELSKI, T.P., BEUTNER, E.H. Indication for skin and serum immunofluorescence in dermatology. En: Beutner, E.H., Chorzelski, T.P., Bean, S.F.: *Immunopathology of the skin*. New York. John Wiley & sons, Inc., 1979:

44.- BROWN, M.M., YOUNT, W.J. Skin immunopathology and systemic lupus erythematosus. *J.A.M.A.*, 243: 38-42, 1980.

45.- PROVOST, T.T., REICHLIN, M. Lupus band test (LBT): correlation of immunoglobulin class deposition and serum antibodies to ssDNA and other nuclear and cytoplasmatic autoantibodies. *Clin. Res.*, 24: 335, 1976.

46.- SCHRAGER, M.A., ROTHFIELD, N.F. Clinical significance of serum properdin levels and properdin deposition in the dermal-epidermal junction in systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, 57: 212-221, 1976.

47.- PERCY, J.S., SMYTH, C.J. The immunofluorescent test in systemic lupus erythematosus. *J.A.M.A.*, 208: 485-488, 1969.

48.- PROVOST, T.T., ANDRES, G., MADDISON, P.J., et al. Lupus band test in untreated SLE patients: correlation of immunoglobulin deposition in the skin of the extensor forearm with clinical renal disease and serological abnormalities. *J. Invest. Dermatol.*, 74: 407-412, 1980.

49.- GILLIAM, J.N. The significance of cutaneous immunoglobulin deposition in lupus erythematosus and NZB/NZW F1 hybrid mice. *J. Invest. Dermatol.*, 65: 154-161, 1975.

50.- DANTZIG, P.I., MAURO, J., RAYHANZADEH, S., et al. The significance of a positive cutaneous immunofluorescence test in systemic lupus erythematosus. *Br. J. Dermatol.*, 93: 531-537, 1975.

51.- WERTHEIMER, D., BARLAND, P. Clinical significance of immune deposits in the skin in SLE. *Arthritis Rheum.*, 19: 1249-1255, 1976.

52.- NOEL, L.H., DROZ, D., ROTHFIELD, N.F. Clinical and serologic significance of cutaneous deposits of Immunoglobulins, C3 and C1q in SLE patients with nephritis. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 10: 381-388, 1978.

53.- BRESNIHAN, B., HALE, G.M., BUNN, C.C., et al. Immunoglobulin classes in skin basement membrane in systemic lupus erythematosus: clinical significance and comparison with classes of serum antiDNA antibodies. *Ann. Rheum. Dis.*, 38: 351-355, 1979.

54.- SONTHEIMER, R.D., GILLIAM, J.N. A reappraisal of the relationship between subepidermal immunoglobulin deposits and DNA antibodies in systemic lupus erythematosus: a study using the *Crithidia lucilliae* immunofluorescence anti-DNA assay. *J. Invest. Dermatol.*, 72: 29-32, 1979.

55.- GILLIAM, J.N., CHEATUM, D.E., HURD, E.R., et al. Immunoglobulin in clinically uninvolved skin in systemic lupus erythematosus. Association with renal disease. *J. Clin. Invest.*, 53: 1434-1440, 1974.

56.- HALBERG, P., ULLMAN, S., JORGENSEN, F. The lupus band test as a measure of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arch. Dermatol.*, 118: 572-576, 1982.

57.- SCHIODT, M., HOLMSTRUP, P., DABELSTEEN, E., et al. Deposits of immunoglobulins, complement and fibrinogen in oral lupus erythematosus, lichen planus and leukoplakia. *Oral Surg.*, 51: 603-608, 1981.

58.- JONSSON, R., SVALANDER, C., NYBERG, G. Immune deposits in oral mucosa, skin, and kidney in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 4: 231-236, 1986.

59.- JONSSON, R., NYBERG, G., KRISTENSON-AAS, A., et al. Lupus band test in uninvolved oral mucosa in systemic lupus erythematosus. *Acta Med. Scand.*, 213: 269-273, 1983.

60.- SUGAI, S.A., GERBASE, A.B., VILELA, M.A.C., et al. Cutaneous lupus erythematosus: direct immunofluorescence and epidermal basal membrane study. *Int. J. Dermatol.*, 31: 260-264, 1992.

61.- BAART DE LA FAILLE-KUYPER, E.H., CORMANE, R.H. The occurrence of certain serum factors in the dermal-epidermal junction and vessel walls of the skin in lupus erythematosus and other (skin) diseases. *Acta Dermato-Venereol.*, 48: 578-588, 1968.

62.- PRYSTOWSKI, S.D., HERNDON, J.H., GILLIAM, J.N. Chronic cutaneous lupus erythematosus (DLE): a clinical and laboratory investigation of 80 patients. *Medicine*, 55: 183-191, 1975.

63.- WEIGAND, D.A. Lupus band test: anatomic regional variations in discoid lupus erythematosus. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 14: 426-428, 1986.

64.- LOWENSTEIN, M.B., ROTHFIELD, N.F. Family study of systemic lupus erythematosus- analysis of the clinical history, skin immunofluorescence and serologic parameters. *Arthritis Rheum.*, 20: 1293-1303, 1977.

65.- GILLIAM, J.N. Immunopathology and pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus. En: Safai, B., Good, R.A.: Immunodermatology. New York. Plenum Medical Book Company, 1981: 323-332.

66.- VENNING, V.A., FRITH, P.A., BRON, A.J., et al. Mucosal involvement in bullous and cicatricial pemphigoid. A clinical and immunopathological study. Br. J. Dermatol., 118: 7-15, 1988.

67.- SONTHEIMER, R.D., THOMAS, J.R., GILLIAM, J.N. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. Arch. Dermatol., 115: 1409-1415, 1979.

68.- HERRERO, C., BIELSA, I., FONT, J., et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus: clinico-pathologic findings in thirteen cases. J. Am. Acad. Dermatol., 19: 1057-1062, 1988.

69.- GEORGE, R., MATHAI, R., KURIAN, S. Cutaneous lupus erythematosus in India: Immunofluorescence profile. Int. J. Dermatol., 31: 265-269, 1992.

70.- WATSON, R.M., PROVOST, T.T. Neonatal lupus erythematosus. En: Beutner, E.H., Chorzelski, T.P., Kumar, V.: Immunopathology of the skin. New York. John Wiley & sons, 1987: 583-602.

71.- MAYNARD, B., LEIFERMAN, K.M., PETERS, M.S. Neonatal lupus erythematosus syndrome. J. Cutan. Pathol., 18: 333-338, 1991.

72.- PEDRO, S.D., DAHL, M.V. Direct immunofluorescence of bullous systemic lupus erythematosus. Arch. Dermatol., 107: 118-120, 1973.

73.- GAMMON, W.R., BRIGGAMAN, R.A., INMAN, A.O., et al. Evidence supporting a role for immune complex mediated inflammation in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. J. Invest. Dermatol., 81: 320-325, 1983.

74.- CAMISA, C. Vesiculo-bullous systemic lupus erythematosus. J. Am. Acad. Dermatol., 18: 93-100, 1988.

75.- TANI, M., SHIMIZU, R., BAN, M., et al. Systemic lupus erythematosus with vesiculo-bullous lesions: immunoelectron microscopis studies. Arch. Dermatol., 120: 1497-1501, 1984.

76.- CAMISA, C., SHARMA, H.M. Vesiculo-bullous systemic lupus erythematosus: report of two cases and a review of the literature. J. Am. Acad. Dermatol., 9: 924-933, 1983.

77.- GUERRA, A., MARTIN, A., DAUDEN, E., et al. L.E. ampoloso: aparición en tres pacientes diagnosticados de : LE cutaneo subagudo, lupus eritematoso sistémico y lupus eritematoso cutaneo benigno. Actas Dermo-Sif., 80: 795-801, 1989.

78.- ULLMAN, S., WILK, A., KOBAYSI, T., et al. Drug-induced lupus erythematosus syndrome - immunopathological, electronmicroscopical and serological studies. Acta Dermato-Venereol (Stockh)., 54: 387-390, 1974.

79.- VAN DERSTEEN, P.R., FARGO, N.D., JORDON, R.E. Dermatitis herpetiformis with discoid lupus erythematosus - occurrence of sulfone-induced discoid lupus erythematosus. Arch. Dermatol., 110: 95-98, 1974.

80.- BOONPUCKNAVIG, V., BOONPUCKNAVIG, S., VUTTIVIROJANA, O., et al. Immunofluorescent skin test for lupus erythematosus: a correlative study between frequency and patterns of skin test results, glomerular pathologic abnormalities and immunoglobulin findings. Arch. Pathol. Lab. Med., 101: 350-353, 1977.

81.- WIERZCHOWIECKI, M.O., QUISMORIO, F.P., FRIOU, C.J. Immunoglobulin deposits in skin in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 18: 77-82, 1975.

82.- SOMMER, V.M., RUDOFISKY, V.H., GABRIELSEN, A.E. Immune complexes in skin of NZB/NZW mice. Clin. Exp. Immunol., 22: 461-467, 1975.

83.- ABELL, E., PRESBURY, D.G.C., MARKS, R., et al. The diagnostic significance of immunoglobulin and fibrin deposition in lichen planus. *Br. J. Dermatol.*, 93: 17-24, 1975.

84.- KOFFLER, D., SCHUR, P.H., KUNKEL, H.G. Immunological studies concerning to the nephritis of systemic lupus erythematosus. *J. Exp. Med.*, 126: 607-623, 1967.

85.- PENNEBAKER, J.B., GILLIAM, J.N., ZIFF, M. Immunoglobulin classes of DNA binding activity in serum and skin in systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, 60: 1331-1338, 1977.

86.- JORDON, R.E., SCHROETER, A.L., WINKELMAN, R.E. Dermal-epidermal deposition of complement components and properdin in systemic lupus erythematosus. *Br. J. Dermatol.*, 92: 263-271, 1975.

87.- SCHROETER, A.L., CONN, D.L., JORDON, R.E. Immunoglobulin and complement deposition in skin of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 35: 321-326, 1976.

88.- PERMIN, H., JUHL, F., WILK, A. Immunoglobulin deposits in the dermo-epidermal junction zone-nosographic occurrence in a number of medical diseases. *Acta Med. Scand.*, 205: 333-338, 1979.

89.- PRYSTOWSKI, S.D., GILLIAM, J.N. Cutaneous subsets of lupus erythematosus. In: Callen, J.P.: *Collagen vascular diseases and related subjects*. Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1983: 449-460.

90.- PROVOST, T.T., TOMASI, T.B.J. Evidence for complement activation via the alternate pathway in skin disease. I. Herpes gestationis, systemic lupus erythematosus and bullous pemphigoid. *J. Clin. Invest.*, 52: 1779-1787, 1973.

91.- BIESECKER, G., LAVIN, L., ZISKIND, M., et al. Cutaneous localization of the membrane attack complex in discoid and systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 306: 264-270, 1982.

92.- CARLO, J.R., ROTHFIELD, N., RUDDY, S. Demonstration of B1h globulin together with C3 in the dermal-epidermal junction of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 22: 13-18, 1979.

93.- JORDON, R.E. Immunopathology of the skin. En: Rose, N.R., Friedman, H.: *Manual of Clinical Immunology*. Washington D.C. American Society for Microbiology, 1980: 895-906.

94.- SALO, O.P., TALLBERG, T., MUSTAKALLIO, K.K. Demonstration of fibrin in skin diseases. I. Lichen ruber planus and lupus erythematosus. *Acta Dermato-Venereol (Stockh)*., 52: 291-294, 1972.

95.- BENNION, S.D., FERRIS, C., LIEU, T.S., et al. IgG subclasses in the serum and skin in subacute cutaneous lupus erythematosus and neonatal lupus erythematosus. *J. Invest. Dermatol.*, 95: 643-646, 1990.

96.- WOJNAROWSKA, F., BHOGAL, B., BLACK, M.M. The significance of an IgM band at the dermo-epidermal junction. *J. Cutan.Pathol.*, 13: 359-362, 1986.

97.- DAHL, M.V., GILLIAM, J.N. Direct immunofluorescence in lupus erythematosus. En: Beutner, E.N., Chorzelski, T.P., Kumar, V.: *Immunopathology of the skin*. New York. Wiley Medical Publication. John Wiley & sons., 1987: 499-518.

98.- GILLIAM, J.N. Comparison of immunoglobulin (Ig) classes and frequency of subepidermal deposits in female and male NZB/W mice. *Arthritis Rheum.*, 19: 797, 1976.

99.- ROTHFIELD, N.F. Clinical and serologic significance of cutaneous deposits in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 23: 612-613, 1980.

100.- SCHUR, P.H., SANDSON, J. Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Dermatol.*, 278: 533-537, 1968.

101.- CHUBICK, A., SONTHEIMER, R.D., GILLIAM, J.N., et al. An appraisal of tests of native DNA antibodies in connective tissue disease. *Ann. Int. Med.*, 88: 186-192, 1978.

102.- MELLORS, R.C. Autoimmune and immunoproliferative diseases of NZB/B1 and hybrids. *Int. Rev. Exp. Pathol*, 5: 217-252, 1966.

103.- HOWIE, J.B., HELYER, B.J. The immunology and pathology of NZB mice. *Adv. Immunol.*, 9: 215-266, 1968.

104.- LAMBERT, P.H., DIXON, F.J. Pathogenesis of the glomerulonephritis of NZB mice. *J. Exp. Med.*, 127: 507-512, 1968.

105.- GILLIAM, J.N., HURD, E.R., ZIFF, M. Subepidermal deposition of immunoglobulin in NZB/NZW F1 hybrid mice. *J. Immunol.*, 114: 133-137, 1975.

106.- CAPERTON, E.M.J., BEAN, S.F., DICK, F.R. Immunofluorescent skin test in systemic lupus erythematosus: lack of relationship with renal disease. *J.A.M.A.*, 222: 935-937, 1972.

107.- CRIPPS, D.J., RASKIN, J. Action spectrum of lupus erythematosus and experimental immunofluorescence. *Arch. Dermatol.*, 107: 563-567, 1973.

108.- NATALI, P.G., TAN, E.M. Experimental skin lesions in mice resembling systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 16: 579-589, 1973.

109.- HORIGUCHI, Y., FURUKAWA, F., OHSHIO, G., et al. Effects of ultraviolet light irradiation on the skin of MRL/L mice. *Arch. Dermatol. Res.*, 279: 478-483, 1987.

110.- KOBAYASHI, K. Regional differences in mitotic activity due to injury in mouse skin. *Cell Tiss. Res.*, 175: 319-324, 1976.

111.- JANSEN, L.H., HOJYO-TOMOKO, M.T., KLIGMAN, A.M. Improved fluorescence staining technique estimating turn over of the human stratum corneum. *Br. J. Dermatol.*, 90: 9-12, 1974.

112.- FOGLEMAN, J., GILLIAM, J.N. Local effect of trauma and ultraviolet light (UVL) on subepidermal accumulation of immunoglobulin (Ig) in female NZB/W (B/W) F1 mice. *Clinical Research*, 23: 23a, 1975.

113.- MELLORS, R.C., SHIRAI, T., AOKI, T., et al. Wild gross leukemia virus and the pathogenesis of the glomerulonephritis of New Zealand mice. *J. Exp. Med.*, 133: 113-132, 1971.

114.- SCHWARTZ, R.S. Viruses and systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 293: 132-136, 1975.

115.- MELLORS, R.C., MELLORS, J.W. Antigen related to mammalian type-C RNA viral p30 proteins is located in renal glomeruli in human systemic lupus erythematosus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 73: 233-237, 1976.

116.- PANEM, S., ORDOÑEZ, N.G., KIRSTEN, W.H., et al. C-type virus expression in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 295: 470-475, 1976.

117.- ORDOÑEZ, L.G., PANEM, S., ARONSON, A., et al. Viral immune complexes in systemic lupus erythematosus: C-type viral complex deposition at extrarenal sites. *Virchows Arch.*, 25: 355-366, 1977.

118.- PANEM, S., ORDOÑEZ, N.G., DALTON, H., et al. Viral immune-complexes in systemic lupus erythematosus: C-type viral complexes deposition in skin. *J. Invest. Dermatol.*, 71: 260-262, 1978.

119.- FUKUYAMA, K., BERNSTEIN, I.A. Autoradiographic studies of the incorporation of thymidine-H3 into deoxyribonucleic acid in young rats. *J. Invest. Dermatol.*, 36: 321-326, 1961.

120.- HUNTER, D., DILLEY, J., HOLMAN, H.R. Isolation and characterization of DNA, RNA and immune complexes from systemic lupus erythematosus and normal plasma. *Arthritis Rheum.*, 16: 554, 1973.

121.- TAN, E.M. Production of potentially antigenic DNA in cells. *Immunopathology*. En: Meister, P.A.: Sixth International Symposium. Basel. Benro Schwabe Co., 1971: 346-349.

122.- TAN, E.M., STOUGHTON, R.B. Ultraviolet light alteration of cellular deoxyribonucleic acid in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 62: 708-714, 1969.

123.- LANDRY, M., SAMS, W.M.J. Basement membrane antibodies in two patients with systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1: 821-824, 1972.

124.- LANDRY, M., SAMS, W.M.J. Systemic lupus erythematosus. Studies of the antibodies bound to skin. *J. Clin. Invest.*, 52: 1871-1880, 1973.

125.- BRENTJENS, J., OSSI, E., ALBINI, B., et al. Disseminated immune deposits in lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 20: 962-965, 1977.

126.- BEYUIN, A.J., THIVOLET, J. Les globulines fixes a la jonction dermo-epidermique dans le lupus erythemateux sont - elles des anticorps anti-membrane basale?. *Presse Med.*, 79: 1070-1073, 1971.

127.- GAMMON, W.R., WOODLEY, D.T., DOLE, K.C., et al. Evidence that antibasement membrane zone antibodies in bullous eruption of systemic lupus erythematosus recognize epidermolysis bullosa acquisita autoantigen. *J. Invest. Dermatol.*, 84: 472-476, 1985.

128.- BARTON, D.D., FINE, J.D., GAMMON, W.R., et al. Bullous systemic lupus erythematosus: an unusual clinical course and detectable circulating autoantibodies to the epidermolysis bullosa acquisita antigen. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 15: 369-373, 1986.

129.- JANNIGER, C.K., KOWALEWSKI, C., MAHMOOD, T., et al. Detection of anti basement membrane zone antibodies in bullous systemic lupus erythematosus. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 24: 643-647, 1991.

130.- MOONEY, E., GAMMON, W.R., JENNETTE, J.C. Characyerization of the changes in matrix molecules at the dermoepidermal junction in lupus erythematosus. *J. Cutan. Pathol.*, 18: 417-422, 1991.

131.- GRISHAM, E., CHURG, J. Ultrastructure of dermal lesions in systemic lupus erythematosus. *Lab. Invest.*, 22: 189-197, 1970.

132.- UEKI, H., WOLFF, H.H., BRAUN-FALCO, O. Cutaneous localization of human gammaglobulins in lupus erythematosus: an electron microscopic study using peroxidase-labeled antibody technique. *Arch. Dermatol. Res.*, 248: 297-314, 1974.

133.- GILLIAM, J.N. DNA binding to normal skin connective tissue as a localizing factor for DNA anti DNA complexes. *Arthritis Rheum.*, 20: 117-118, 1977.

134.- ISENBERG, D., DUDENEY, C., WOJNARUSKA, F., et al. Detection of cross reactive anti-DNA antibody idiotypes on tissue bound immunoglobulins from skin biopsies of lupus patients. *J. Immunol.*, 135: 261-264, 1985.

135.- AGNELLO, V., WINCHESTER, R.J., KINKEL, H.G. Precipitation reactions of the C1q components of complement with aggregated gammaglobulins and immune complexes in gel diffusion. *Immunology*, 19: 909-919, 1971.

136.- LEHMANN, P., HOLZLE, E., KIND, P., et al. Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 22: 181-187, 1990.

137.- MULLER-EBERHARD, H.J. Complement. *Ann. Rev. Biochem.*, 44: 697-724, 1975.

138.- BIESECKER, G., PODACK, E.R., HALVERSON, C.A., et al. C5b-9 dimer: isolation from complement lysed cells and ultrastructural identification with complement-dependent membrane lesions. *J. Exp. Med.*, 149: 448-458, 1979.

139.- BIESECKER, G., KATZ, S., KOFFLER, D. Renal localization of the membrane attack complex (MAC) in SLE nephritis. *J. Exp. Med.*, 154: 1779-1794, 1981.

140.- GILLIAM, J.N., CHEATUM, D.E. Immunoglobulins in the larynx in systemic lupus erythematosus. *Arch. Dermatol.*, 108: 696-697, 1973.

141.- NATOUR, J., MONTEZZO, L.C., MOURA, L.A., et al. A study of synovial membrane of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin. Exp. Rheumatol.*, 9: 221-225, 1991.

142.- PEHAMBERGER, H., KONRAD, K., HOLUBAR, K. Immunoelectronmicroscopy of skin in lupus erythematosus. *J. Cutan. Pathol.*, 5: 319-328, 1978.

143.- PEHAMBERGER, H., KONRAD, K., HOLUBAR, K. Immunoelectron microscopy of skin in lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, 60: 1331-1338, 1977.

144.- WOLFF-SCHREINER, E., WOLFF, K. Immunoglobulins at the dermal-epidermal junction in lupus erythematosus: ultrastructural investigations. *Arch. Dermatol. Forsch.*, 246: 193-210, 1973.

145.- SCHREINER, E., WOLFF, K. Systemic lupus erythematosus: electron-microscopic localization of in vivo bound globulins at the dermal-epidermal junction. *J. Invest. Dermatol.*, 55: 325-328, 1970.

146.- WEISS, R.A., PROVOST, T.T. Clinical use and limitations of the lupus band test in diagnosing and evaluating systemic lupus erythematosus. *Internal Medicine for the Specialist.*, 3: 32-47, 1982.

147.- BURKHART, C.G. The lupus band test. *Ohio State Med. J.*, 76: 290-312, 1980.

148.- LANGLANDS, D.R., DAWKINS, R.L. The value of immunofluorescence at the dermal-epidermal junction in connective tissue disorders. *Aust. NZ. J. Med.*, 8 (suppl.): 87-89, 1978.

149.- VELTHUIS, P.J., VAN DER TWEEL, I., BAART DE LA FAILLE, H., et al. Immunofluorescence microscopy of healthy skin from patients with systemic lupus erythematosus: more than just the lupus band. *Ann. Rheum. Dis.*, 51: 720-725, 1992.

150.- MOSES, S., BARLAND, P. Laboratory criteria for a diagnosis of systemic lupus erythematosus. *J.A.M.A.*, 242: 1039-1043, 1979.

151.- WILLIAMS, R.E.A., O'KEEFE, R., MACKIE, R.M., et al. The contribution of direct immunofluorescence (DIF) to the diagnosis of lupus erythematosus. *Br. J. Dermatol.*, 119 (suppl. 33): 52, 1988.

152.- WILLIAMS, R.E.A., MACKIE, R.M., O'KEEFE, R., et al. The contribution of direct immunofluorescence to the diagnosis of lupus erythematosus. *J. Cutan. Pathol.*, 16: 122-125, 1989.

153.- ABELL, E., BLACK, M., MARKS, R., et al. Immunoglobulin and complement deposits in the skin in inflammatory facial dermatoses - an immunofluorescence study. *Br. J. Dermatol.*, 91: 281-286, 1974.

154.- JORDON, R.E. Subtle clues to diagnosis by immunopathology in scarring alopecia. *Am. J. Dermatopathol.*, 2: 157-159, 1980.

155.- GILLIAM, J.N., HURD, E.R., ZIFF, M. The effect of treatment on the lupus band test. *Clinical Research*, 22: 327, 1974.

156.- FINAN, M.C., SCHROETER, A.L. Cutaneous immunofluorescence study of erythema multiforme: correlation with light microscopic patterns and etiologic agents. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 10: 497-506, 1984.

157.- HOWLAND, W.W., GOLITZ, L.E., WESTON, W.L., et al. Erythema multiforme: clinical, histopathological, and immunologic study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 10: 438-446, 1984.

158.- NIEBOER, C., KALSBECK, G.L. Immunofluorescent studies in granuloma eosinophilicum faciale. *J. Cutan. Pathol.*, 5: 68-72, 1978.

159.- ORTIZ, F.J., MARTIN, A., DAUDEN, E., et al. Granuloma facial atípico. *Actas Dermo-Sif.*, 80: 573-576, 1989.

160.- JABLONSKA, S., CHORZELSKI, T., MACIEJOWSKA, E. The scope and limitations of the immunofluorescence method in the diagnosis of lupus erythematosus. *Br. J. Dermatol.*, 83: 242-247, 1970.

161.- FRENTZ, G., VEIEN, N.K., ERIKSEN, K. Immunofluorescence studies in scabies. *J. Cutan. Pathol.*, 4: 191-193, 1977.

162.- BEAN, S.F., LYNCH, F.W. Senechal-Usher syndrome-immunofluorescent studies in a patient. *Arch. Dermatol.*, 101: 642-645, 1970.

163.- JABLONSKA, S., CHORZELSKI, T., BLASCZYK, M., et al. Pathogenesis of pemphigus erythematosus. *Arch. Derm. Res.*, 258: 135-140, 1977.

164.- BAART DE LA FAILLE-KUYPER, E.H. Lupus erythematosus. An immunohistochemical and clinical study of 485 patients. (Tesis). Utrecht, 1969.

165.- ULLMAN, S., HALBERG, P., NIELSEN, B., et al. Deposits of immunoglobulins and complement in the dermal-epidermal junction of patients with anaphylactoid purpura. *Acta Dermato-Venereol (Stockh.)*, 55: 359-362, 1975.

166.- BAART DE LA FAILLE-KUYPER, E.H., BAART DE LA FAILLE, H. An immunofluorescent study of lichen planus. *Br. J. Dermatol.*, 90: 365-371, 1974.

167.- CLAYTON, R., HAFFENDEN, G., DU VIVIER, A., et al. Pityriasis lichenoides: an immune complex disease. *Br. J. dermatol.*, 97: 629-634, 1977.

168.- QUISMORIO, F.P., REA, T.H., LEVAN, N.E., et al. Immunoglobulin deposits in lepromatous leprosy skin. *Arch. Dermatol.*, 111: 331-333, 1975.

169.- JABLONSKA, S., CHORZELSKI, T.P. Lupus erythematosus. Immunologic aspects of skin disease. En: Fry, L., Seah, P.P.: New York. John Wiley & sons, Inc., 1974: 66-152.

170.- GRYSCHWITZ, M., KELLER, J., HORNSTEIN, O.P. Deposits of immunoglobulins at the dermal-epidermal junction in chronic light exposed skin: what is the value of the lupus band test?. *Clin. Exp. Dermatol.*, 13: 303-308, 1988.

171.- RAMSELAAR, C.G., VAN DER MEER, J.B. The spontaneous regression of keratoacanthoma in man. *Acta Derm. Venereol.*, 56: 245-251, 1976.

172.- DONDE, R., PERMIN, H., JUHL, F., et al. Immune deposits in the dermo-epidermal junction in rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 6: 57-61, 1977.

173.- LARSSON, O., LITHNER, F. Localization of various plasma proteins in the skin in rheumatoid arthritis: an immunofluorescent microscopic study of skin biopsies. *Acta Med. Scand.*, 192: 13-19, 1972.

174.- JOHANSSON, E.A., LASSUS, A., SALO, O.P. Occurrence of antinuclear factors bound to the dermo-epidermal junction in patients with chronic biological false positive (CBFP) reactions for syphilis. *Acta Dermatol.-Venereol.*, 52: 196-200, 1972.

175.- SCHIOTZ, P.O., HOIBY, N., JUHL, F., et al. Immune complexes in cystic fibrosis. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 85: 57-60, 1977.

176.- GOLDSTEIN, R., THOMPSON, F.E., McKENDRY, R.J.R. Diagnostic and predictive value of the lupus band test in undifferentiated connective tissue disease: a follow up study. *J. Rheumatol.*, 12: 1093-1096, 1985.

177.- BAART DE LA FAILLE-KUYPER, E.H., VAN DER MEER, J.B., BAART DE LA FAILLE, H. An immunohistochemical study of the skin of healthy individuals. *Acta Dermato-Venereol. (Stockh)*, 54: 271-274, 1974.

178.- BLENKINSOPP, W.K., CLAYTON, R.J., HAFFENDEN, G.P. Immunoglobulin and complement in normal skin. *J. Clin. Pathol.*, 31: 1143-1146, 1978.

179.- NIEBOER, C. Immunofluorescence patterns in sun-exposed and not-sun-exposed skin of healthy individuals. *Acta Dermato-Venereol (Stockh)*., 61: 471-479, 1981.

180.- FABRE, V.C., LEAR, S., REICHLIN, M., et al. Twenty percent of biopsy specimens from sun-exposed skin of normal young adults demonstrate positive immunofluorescence. *Arch. Dermatol.*, 127: 1006-1011, 1991.

181.- BYSTRYN, J.C. Limitations of direct immunofluorescence. *Arch. Dermatol.*, 128: 271-272, 1992.

182.- DAHL, M.V. Immunoglobulin deposition in skin of patients with lupus erythematosus: clinical correlates and indications for direct immunofluorescence. En: Callen, J.P., Dahl, M.V., Golitz, L.E., et al.: *Advances in Dermatology*. Chicago. Year Book Medical Publishers Inc., 1986: 247-266.

183.- DAVID-BAJAR, K.M., BENNION, S.D., DeSPAIN, J.D., et al. Clinical, histologic and immunofluorescent distinctions between Subacute Cutaneous lupus erythematosus and Discoid lupus erythematosus. *J. Invest. Dermatol.*, 99: 251-257, 1992.

184.- LEE, L.A., GAITHER, K.K., COULTER, S.N., et al. Pattern of cutaneous IgG deposition in subacute cutaneous lupus erythematosus is reproduced by infusing purified anti-Ro (SS-A) autoantibodies into human skin-grafted mice. *J. Clin. Invest.*, 83: 1556-1562, 1989.

185.- LEE, L.A., WESTON, W.L., KRUEGER, G.G., et al. An animal model of antibody binding in cutaneous lupus. *Arthritis Rheum.*, 29: 782-788, 1986.

186.- SEPP, N., HINTNER, H., SCHULER, G., et al. Dust- and rod-like particles in cutaneous biopsies of patients with systemic lupus erythematosus. *Br. J. Dermatol.*, 120: 851-853, 1989.

187.- IMAMURA, S., OGINO, A., DANNO, K. Deposition of immunoglobulin, complement and fibrinogen in the skin of patients with lupus erythematosus. *Acta Dermatol. (Kyoto)*, 74: 21-25, 1979.

188.- TAPPEINER, G., O'LOUGHLIN, S., JORDON, R.E. C1q-binding activity in lupus erythematosus: correlation with the "lupus band test". *J. Invest. Dermatol.*, 70: 187-190, 1978.

189.- CARVALHO, M.F., COELHO, R.A. Lupus band test: valor diagnostico no lupus eritematoso disseminado. *Acta Med. Port.*, 4: 242-248, 1991.

190.- MORRIS, R.J., GUGGENHEIM, S.J., McINTOSH, R.M., et al. Simultaneous immunologic studies of skin and kidney in systemic lupus erythematosus- clinico-pathologic correlations. *Arthritis Rheum.*, 22: 864-870, 1979.

191.- LIU, T., LIU, F.R. Prognostic value of lupus band test in unexposed normal skin of patients with systemic lupus erythematosus. *Chin. Med. J. Engl.*, 102: 620-624, 1989.

192.- GILLIAM, J.N., CHEATUM, D.E., HURD, E.R., et al. The prognostic significance of the fluorescent band test. *Arthritis Rheum.*, 16: 545-546, 1973.

193.- CHORZELSKI, T.P., JABLONSKA, S., BLASZCZYK, M. Immunopathologic investigations in lupus erythematosus. *J. Invest. Dermatol.*, 52: 333-338, 1969.

194.- WELLS, J.V., WEBB, J., VAN DEVENTER, M., et al. In vivo antinuclear antibodies in epithelial biopsies in systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases. *Clin. Exp. Immunol.*, 38: 424-435, 1979.

195.- REIMER, G., HUSCHKA, V., KELLOR, J., et al. Immunofluorescent studies in progressive systemic sclerosis (scleroderma) and mixed connective tissue disease. *Br. J. Dermatol.*, 109: 27-36, 1983.

196.- WINKELMANN, R.K., CARAPETO, F.J., JORDON, R.E. Direct immunofluorescence in the diagnosis of scleroderma syndromes. *Br. J. Dermatol.*, 96: 231-238, 1977.

197.- CONNOLLY, S.M., WINKELMANN, R.K. Direct immunofluorescent findings in scleroderma syndromes. *Acta Dermato-Venerol. (Stockl)*, 61: 29-36, 1981.

198.- CONN, D.L., SCHROETER, A.L., McDUFFIE, F.C. Cutaneous vessel immune deposits in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 19: 15-20, 1976.

199.- ULLMAN, S., HOIER-MADSEN, M., HALBERG, P., et al. Deposits of immunoglobulins and complement in skin of patients with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 8: 119-123, 1979.

200.- BALDASSARE, A., WEISS, T., TSAI, C., et al. Immune complexes in the skin of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 19: 788, 1976.

201.- VARELZIDIS, A., TOSCA, A., PERISSIOS, A., et al. Immunohistochemistry of lichen planus. *Dermatologica*, 159: 137-144, 1979.

202.- TAN, E.M., COHEN, A.S., FRIES, J.F., et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 25: 1271-1277, 1982.

203.- CALLEN, J.P., KLEIN, J. Subacute cutaneous lupus erythematosus. Clinical, serologic, immunogenetic and therapeutic considerations in seventy-two patients. *Arthritis Rheum.*, 31: 1007-1013, 1988.

204.- KWAAN, H.C., BARLOW, G.H. Nature and biological activities of degradation products of fibrinogen and fibrin. *Ann. Rev. Med.*, 24: 335-343, 1973.

205.- IGLESIAS, L., VANACLOCHA, F. Conectivopatías. Dermatosis en relación con otros órganos y sistemas. Lupus eritematoso. En: EMISA: Plan de perfeccionamiento en Dermatología. Laboratorios Essex (España), 1988: 189-221.

206.- NEUMAN, H.A.M., BERETTY, P.J.M., FABER, W.R. Dépôts d'immunoglobulins au niveau des parois vasculaires au cours du lupus erithemataux cutané. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 109: 649-651, 1982.

207.- SONTHEIMER, R.D., MADDISON, P.J., REICHLIN, M., et al. Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus. *Ann. Intern. Med.*, 97: 664-671, 1982.

208.- CALLEN, J.P., KULICK, K.B., STELZER, G., et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 15: 1227-1237, 1986.

209.- DUBOIS, E.L., TUFFANELLI, D.L. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus: computer analysis of 520 cases. *J.A.M.A.*, 190: 104-111, 1964.

210.- GRIGOR, R., EDMONDS, J., LEWKONIA, R., et al. Systemic lupus erythematosus: a prospective analysis. *Ann. Rheum. Dis.*, 37: 121-128, 1978.

211.- PERRIN, L.H., LAMBERT, P.H., NYDEGGER, V.E., et al. Quantitation of C3PA (properdin factor B) and other complement components in diseases associated with a low C3 level. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 2: 16-27, 1973.

212.- PERRIN, L.H., LAMBERT, P.H., MIESCHER, P.A. Properdin levels in systemic lupus erythematosus and membrane - proliferative glomerulonephritis. *Clin. Exp. Immunol.*, 16: 575-581, 1974.

213.- McLEAN, R.H., MICHAEL, A.F. Properdin and C3 proactivator. Alternate pathway components in human glomerulonephritis. *J. Clin. Invest.*, 52: 634-644, 1973.

214.- CHARLESWORTH, J.A., WILLIAMS, D.G., SHERINGTON, E., et al. Metabolic studies of the third component of complement and the glycine-rich-beta glycoprotein in patients with hypocomplementemia. *J. Clin. Invest.*, 53: 1578-1587, 1974.

215.- ZIEGLER, J.B., ROSEN, F.S., ALPER, C.A., et al. Metabolism of properdin in normal subjects and patients with renal disease. *J. Clin. Invest.*, 56: 761-767, 1975.

216.- WESTBERG, N.G., NAFF, G.B., BOYER, J.T., et al. Glomerular deposition of properdin in acute and chronic glomerulonephritis and hypocomplementemia. *J. Clin. Invest.*, 50: 642-649, 1971.

217.- ROTHFIELD, N.F., ROSS, H.A., MINTA, J.O., et al. Glomerular and dermal deposition of properdin in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 287: 681-685, 1972.

218.- GONZALEZ, E.N., ROTHFIELD, N.F. Immunoglobulin class and pattern of nuclear fluorescence in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 274: 1333-1338, 1966.

219.- TOJO, T., FRIOU, G.J., SPIELBERG, H.L. IgG subclass of human antinuclear antibodies. *Clin. Exp. Immunol.*, 6: 145-151, 1970.

220.- COCHRANE, C.G., KOFFLER, D. Immune complex disease in experimental animals and man. *Adv. Immunol.*, 16: 185-264, 1973.

221.- SASAKI, T., MURYOI, T., HATAKEYAMA, A., et al. Circulating anti-DNA immune complexes in active lupus nephritis. *Am. J. Med.*, 91: 355-362, 1991.

222.- MENDLOVIC, S., FRICKE, H., SCHOENFELD, Y., et al. The role of anti-idiotypic antibodies in the induction of experimental systemic lupus erythematosus in mice. *Eur. J. Immunol.*, 19: 729-734, 1989.

223.- SONTHEIMER, R.D., GILLIAM, J.N. DNA antibody class, subclass and complement fixation in systemic lupus erythematosus with and without nephritis. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 10: 459-467, 1978.

224.- SILVESTRIS, F., BANKHURST, A.D., SEARLES, R.P., et al. Studies of Anti-F(ab')₂ antibodies and possible immunologic control mechanisms in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 27: 1387-1396, 1984.

225.- YOUNT, W.J., COHEN, P., EISENBERG, R.A. Distribution of IgG subclasses among human autoantibodies Sm, RNP, dsDNA, SS-B and IgG rheumatoid factor. *Monogr. Allergy*, 23: 41-56, 1988.

-----O-----