

Original

El laboratorio de inmunología en el diagnóstico y control de las enfermedades autoinmunitarias sistémicas (I): protocolo de estudio ante la sospecha clínica

L. Pallarés,
M.R. Julià*,
I. Usandizaga,
A. Salomón,
J.A. Ballesteros**

Introducción

La presencia de autoanticuerpos, en cantidades limitadas, es un hecho natural y necesario para la correcta función del sistema inmunitario. La actividad de algunos anticuerpos, y el control sobre receptores de membrana de las células del sistema inmunitario, puede realizarse mediante determinados autoanticuerpos, denominados antiidiotipo¹. Asimismo, la eliminación de células viejas y residuos celulares por el sistema mononuclear fagocitario, se facilita y acelera por la acción de autoanticuerpos frente a antígenos celulares.

Grupo de Trabajo en Enfermedades Autoinmunitarias Sistémicas. Servicio de Medicina Interna.

*Sección de Inmunología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. **Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca.

Un desequilibrio entre la formación y eliminación de estos autoanticuerpos, o de células autorreactivas, puede conducir, bajo determinadas circunstancias, al desarrollo de procesos autoinmunitarios, como las enfermedades del tejido conectivo. Aunque la mayoría de estos anticuerpos pueden observarse en más de una entidad, se ha demostrado que cada conectivopatía presenta un patrón característico, algunos de ellos claramente específicos, llamados «marcadores»²⁻⁵. El reciente desarrollo de técnicas más sensibles para su detección, constituye una importante ayuda en el diagnóstico de estas enfermedades. No obstante, la presencia de estos anticuerpos debe ser interpretada siempre en el contexto clínico del paciente, y de acuerdo con la sensibilidad y especificidad de la técnica utilizada.

En la actualidad, la lista de autoanticuerpos descritos en las enfermedades del tejido conectivo es extensa. El significado clínico y el valor predictivo, en relación al pronóstico y evolución de la enfermedad, dependerán del criterio seguido para su determinación. Esto es, la correcta selección previa de los pacientes a los que se les determina dicho anticuerpo. Así, por ejemplo, el significado del anticuerpo anticentrómero no es el mismo si se halla en la población general aparentemente sana, durante el estudio de una hepatopatía, o en un paciente con el diagnóstico de esclerosis sistémica^{6,7}.

Determinaciones a realizar ante la sospecha de una enfermedad autoinmunitaria sistémica

Dentro de la denominación de «enfermedades autoinmunitarias sistémicas», debemos diferenciar dos grandes grupos: las enfermedades del tejido conectivo o conectivopatías, y las vasculitis. En la tabla I se relacionan las principales entidades para cada grupo. Esta división no sólo tiene interés en la clínica, sino también en el estudio de laboratorio, ya que casi la totalidad de los autoanticuerpos que vamos a comentar aquí se identifican con el grupo de las conectivopatías.

TABLA I
ENFERMEADES AUTOINMUNITARIAS
SISTÉMICAS

Conectivopatías	
	Artritis Reumatoide
	S. Sjögren
	Lupus Eritematoso
	Esclerodermia
	Dermatomiositis
	S. Solapamiento
Vasculitis	
	Panarteritis Nodosa
	G. Wegener
	Churg-Strauss
	Hipersensibilidad
	A. Takayasu
	A. Temporal

Por el contrario, en las vasculitis no se han identificado anticuerpos que posean un interés práctico para el manejo clínico, hasta la reciente descripción de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)⁸⁻¹³.

A continuación se exponen las pruebas inmunológicas que deben incluirse en el estudio, ante la sospecha de enfermedad autoinmunitaria sistémica (tabla II).

1. Anticuerpos Antinucleares

(AAN): Cuando se requiere la detección de AAN, se realiza habitualmente un screening mediante inmunofluorescencia indirecta sobre tejido de rata. Si la sospecha de conectivopatía es muy alta y este screening es negativo, se realiza otro más sensible sobre células Hep-2. Así, muchos de los casos con AAN «negativos», como la esclerodermia (ES), la dermatomiositis (DM), y alrededor del 5 % de los lupus eritematosos sistémicos (LES), muestran positividad mediante esta técnica^{14, 15}.

El título y el patrón de tinción por inmunofluorescencia de los AAN han sido excesivamente valorados en el pasado, y en la actualidad sólo tienen un significado orientativo. Asimismo, se ha constatado que la positividad de los AAN puede preceder en el tiempo, a las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad¹⁶, si bien este hecho es poco habitual encontrarlo en la práctica diaria. El patrón homogéneo es más frecuente en el LES, síndrome lúpico inducido por fármacos y hepatitis crónica activa. El

TABLA II
ESTUDIO INMUNOLÓGICO INICIAL ANTE LA
SOSPECHA CLÍNICA DE ENFERMEDAD
AUTOINMUNITARIA SISTÉMICA

AAN
F. Reumatoide
Complemento
Inmunoglobulinas
Anti-DNA*
ENA*
Anticentrómero*

*Solicitar únicamente ante una alta sospecha diagnóstica (ver texto).

patrón moteado, en cambio, es habitual en los síndromes de solapamiento de las enfermedades del tejido conectivo, y el patrón nuclear aparece con frecuencia en la esclerosis sistémica¹⁷⁻¹⁸.

Bajo la denominación de AAN, se engloba a un elevado número de autoanticuerpos con diferentes especificidades antigénicas¹⁷ (tabla III), por lo que muchos de los pacientes con AAN negativos mediante la técnica inicial de screening, pueden presentar sin embargo, positividad mediante técnicas más sensibles y sofisticadas (ELISA, Inmunoblotting, etc.). Por ello, tras el estudio inicial, en todos los casos con AAN positivos, y en aquellos con AAN negativos pero con una alta sospecha de conectivopatía, se procederá a la identificación específica de los diferentes autoanticuerpos. Esta identificación debe dirigirse en función de la entidad o entidades que con mayor probabilidad sospechemos que pueda padecer el paciente. A continuación se relacionan las especificidades antigénicas más útiles en la clínica.

1.1. Anticuerpos anti-Histonas: Su presencia se observa en los casos de LES inducido por fármacos, con una prevalencia del 95 %.

1.2. Anticuerpos anti-DNA: Pueden ir dirigidos contra el DNA nativo, de doble cadena (DNAds) o el DNA desnaturizado, de cadena única (DNAss). La presencia de niveles elevados de anticuerpos anti-DNAds es altamente específica del LES, con una prevalencia del 40 % en estos pacientes. Los anti-DNAss son anticuerpos inespecíficos que se de-

tectan, además del LES, en muchas otras enfermedades del tejido conectivo.

1.3. Anticuerpos frente a proteínas extraíbles del núcleo (ENA): Deben solicitarse cuando la clínica oriente fuertemente hacia el diagnóstico de una conectivopatía, ya que sus técnicas de determinación son más sensibles que las de rutina para los AAN en general. La mayoría de estos antígenos son nucleares, por lo que han sido denominados de forma genérica «antígenos extraíbles del núcleo» (extractable nuclear antigens, ENA)¹⁷. Sin embargo, algunos de estos antígenos son en realidad citoplasmáticos, por lo que el término ENA no es estrictamente correcto. En todos los casos habrá que valorar los antígenos específicos hacia los que van dirigidos. De todos ellos, se comentan los que deben determinarse en la fase inicial:

1.3.1. *Anticuerpos anti-Ro (SS-A):* Su hallazgo es habitual en el síndrome de Sjögren primario¹⁹, y en orden de frecuencia, en el LES, especialmente en aquellos pacientes en los que no se detectan AAN¹⁵. Por el contrario, es raro su hallazgo (< 5 %) en otras enfermedades de naturaleza autoinmune.

1.3.2. *Anticuerpos anti-La (SS-B):* Suelen aparecer en pacientes que también presentan anti-Ro, aunque su prevalencia es menos frecuente (50 % en el síndrome de Sjögren primario y 10 % en el LES). La detección de estos anticuerpos orientará hacia un síndrome de Sjögren, ya sea primario o asociado al LES²⁰.

1.3.3. *Anticuerpos anti-Sm:* Su hallazgo es prácticamente patognomónico de LES y constituyen un criterio para la clasificación de esta enfermedad, de acuerdo con la «American Rheumatism Association» (ARA). No obstante, sólo están presentes en el 30 % de estos pacientes²¹.

1.3.4. *Anticuerpos anti-ribonucleoproteínas (RNP):* Se detectan en el 25 % de los pacientes con LES y, en menor frecuencia, en la esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren y polimiositis. Su presencia

TABLA III
Especificidades antigénicas de los AAN

Ac. Anti-Histonas
Ac. Anti-DNA
Ac. Anti-ENA
Ro/SSA
La/SSB
RNP
Sm
Scl-70
Ac. Anticentrómero

se ha utilizado clásicamente, como criterio serológico de un subgrupo de pacientes con fenómeno de Raynaud, tumefacción de manos, artritis y miositis, que se ha denominado «enfermedad mixta del tejido conectivo»²².

1.3.5. *Anticuerpos anti-Scl-70:* Son prácticamente específicos de la esclerosis sistémica, y se detectan hasta en el 40 % de los pacientes con esta afección^{3, 5, 17}. Se trata de un subgrupo caracterizado por presentar afección cutánea difusa y un mayor riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar. Es de destacar su utilidad en el diagnóstico y valoración pronóstica de los pacientes con fenómeno de Raynaud aislado, ya que su detección orientará hacia el diagnóstico de esclerosis sistémica.

1.4. Anticuerpos anti-Centrómero: Su prevalencia es baja (12 %) en la esclerosis sistémica difusa, pero parece ser un marcador específico (80 %) para un subgrupo de pacientes. Estos pacientes cursan con calcinosis, fenómeno de Raynaud, afección esofágica, esclerodactilia y telangiectasias (CREST)^{3, 5, 17}.

2. Factor Reumatoide (FR): Está indicada su búsqueda en toda artritis de curso subagudo o crónico, sobre todo si el patrón es poliarticular²³. Su presencia a títulos altos será sugestiva de artritis reumatoide, si el cuadro clínico es compatible. No obstante, también podemos encontrarlo en otras patologías del tejido conectivo y, a título bajo, en infecciones agudas y en todos aquellos procesos que vayan acompañados de hipergammaglobulinemia.

3. Complemento: Las alteraciones en los niveles de las fracciones C_3 , C_4 y de la actividad CH_{50} de complemento, si bien no son patognomónicas de enfermedades autoinmunitarias, deben poner en alerta al facultativo en este sentido²⁴. En ocasiones, y en pacientes poco sintomáticos, dichas alteraciones pueden traducir una actividad inmunológica subclínica. Por tanto, su determinación puede ser de ayuda, por un lado para la valoración diagnóstica, y por el otro para el estudio de la actividad del proceso.

4. Inmunoglobulinas (Ig): La elevación de las inmunoglobulinas en el contexto de las enfermedades autoinmunitarias, es un dato inespecífico, y sin valor para el manejo clínico y terapéutico de estos pacientes. Traduce la disregulación inmunológica que existe de base en estos procesos, con el consiguiente aumento en la producción de autoanticuerpos²⁵, si bien en ocasiones, también puede observarse el déficit de algunas Ig, como el de IgA en el LES. Es por ello que, en general, las conectivopatías se acompañan de una hipergammaglobulinemia policlonal. Sin embargo, va a ser precisamente esta generalidad, la que puede actuar como un argumento más ante la sospecha razonada de enfermedad del tejido conectivo.

Otras determinaciones: A las pruebas inmunológicas comentadas, y en función de la historia clínica del paciente, se solicitarán además dentro del estudio inicial, las siguientes determinaciones (tabla IV):

5. Anticuerpos Antifosfolípido (AAF): Recientemente ha cobrado un notable interés el estudio de los AAF, en concreto el anticoagulante lúpico (AL) y los anticuerpos anticardiolipina (ACL). Se trata de un grupo de autoanticuerpos dirigidos contra estructuras fosfolípídicas localizadas en las membranas celulares. Los fenómenos trombóticos, arteriales y/o venosos, y los abortos espontáneos y muertes fetales de repetición, son las manifestaciones clínicas más frecuentemente asociadas a estos anticuerpos²⁶⁻²⁸. No obstante, diversos autores han relacionado también los AAF con otros

TABLA IV
Otras determinaciones a realizar en el estudio inicial en función de la clínica

Ac. Antifosfolípido (AAF)
AL
ACL
Crioglobulinas
Ac. Anticitoplasma de Neutrófilo (ANCA)

procesos, como afección del sistema nervioso central, trombocitopenia, anemia hemolítica o lesiones valvulares cardíacas. Ante la sospecha clínica, deben determinarse los ACL y el AL de forma paralela. Es necesario destacar que no siempre se asocian ambos AAF, y que en muchos pacientes se objetivan únicamente ACL o AL. Ello es debido a la heterogeneidad de estos anticuerpos, los cuales van dirigidos contra epitopes fosfolípídicos diferentes. Es por ello que deben solicitarse siempre ambas determinaciones. A la luz de los conocimientos actuales, las principales indicaciones para su determinación son²⁸: a) Fenómenos trombóticos, arteriales y/o venosos de causa desconocida, b) abortos y muertes fetales de repetición sin motivo evidente, c) trombocitopenia persistente de origen no filiado y d) en lesiones valvulares cardíacas de etiología no aclarada.

6. Crioglobulinas (CG): La crioglobulina son Ig, de isotipo IgG, IgM, IgA, o mixto, que poseen la propiedad de agregarse y precipitar con el frío, y volverse a disolver por calentamiento a 37 °C²⁹. Esta característica es la base para su detección en el laboratorio, y además explica la mayoría de los síntomas clínicos en estos pacientes, relacionados en general con la exposición al frío. Una cuarta parte de las CG están formadas por una Ig monoclonal (IgG o IgM), mientras que en el resto se detectan 2 o 3 Ig, y se denominan «mixtas». En éstas, hay un subgrupo en que las IgM es monoclonal y la IgG es policlonal (tipo II), y representa entre el 30 %-50 % de las CG mixtas. El resto (tipo III), está formado por IgG, IgM e IgA policlonales, y suelen detectarse siempre que existen inmunocomplejos circulantes, como en las conectivopatías. Las manifestaciones clíni-

cas pueden faltar si se hallan a bajas concentraciones. La clínica relacionada con las CG puede ser grave, debida a oclusión vascular, hiperviscosidad y depósito. Las zonas «acras», y por ello más expuestas a las bajas temperaturas, como son las manos, pies, nariz y orejas, son las localizaciones más frecuentes. La clínica con mayor frecuencia observada consiste en fenómeno de Raynaud, acrocianosis y vasculitis cutánea. Algunos órganos internos, como el riñón, pueden afectarse por el depósito de CG, y dar lugar a una glomerulonefritis. La determinación de CG estará indicada ante la presencia de: a) fenómeno de Raynaud, b) livedo reticularis, c) acrocianosis, d) vasculitis y e) glomerulonefritis. Todo ello en el contexto de este capítulo, es decir, dentro de la sospecha razonada de una enfermedad autoinmunitaria sistémica.

7. Anticuerpos anti-Citoplasma de

Neutrófilo (ANCA): Constituyen unos marcadores serológicos extremadamente útiles para el diagnóstico y control evolutivo de determinadas formas de vasculitis sistémicas¹⁰⁻¹³. Existen evidencias «in vitro» de que estos anticuerpos pueden estar directamente implicados en la producción de lesiones inflamatorias de la pared vascular. No obstante, la utilidad de estos anticuerpos valorada en base a su sensibilidad y especificidad, se centra en el diagnóstico de las vasculitis tipo Panarteritis Nodosa (PAN) y Granulomatosis de Wegener (GW). En los pacientes con PAN, los ANCA se asocian con la presencia de nefropatía, pero su sensibilidad es baja al valorar a todo el conjunto de pacientes con PAN. Este hecho, junto al conocimiento de PAN con afección renal exclusiva, indistinguible de las glomerulonefritis necrotizantes idiopáticas, ha motivado el gran interés de la determinación de los ANCA en este subgrupo de pacientes. En la GW, la sensibilidad varía entre el 78 %-89 % en la forma diseminada (pulmonar, tracto respiratorio superior y riñón), y entre el 60 %-70 % en las formas limitadas, pero activas. En los pacientes con GW en fase de remisión, la sensibilidad es sólo del 35 %. Por ello, no deben soli-

citarse en el screening inicial dados los «falsos negativos», salvo en las siguientes situaciones: a) glomerulonefritis idiopáticas necrotizantes y/o rápidamente progresivas, b) alta sospecha de vasculitis con expresión renal predominante, c) hemorragia pulmonar idiopática y d) alta sospecha de vasculitis con afección predominante pulmonar. En estos casos, la positividad para los ANCA confirma la presencia de vasculitis, del tipo PAN y/o GW. No obstante, en todos los casos se requiere confirmación anatomopatológica.

8. Inmunocomplejos Circulantes

(ICC): La determinación de ICC por cualquiera de las técnicas actuales es complicada, y de muy escasa aplicación práctica. Así lo expresa la Unión Internacional de Inmunólogos de la OMS, y se ha comunicado en los recientes Congresos Nacionales de Inmunología. Por ello, dado su escaso interés clínico, su estudio no es una práctica rutinaria.

Discusión

Está demostrado que la solicitud sin ningún criterio de pruebas inmunológicas no representa ninguna ayuda en la aproximación diagnóstica del paciente. Al contrario, la positividad de algunos de estos Test en otros procesos, como las infecciones y las neoplasias, puede confundir más que orientar al facultativo. Así, en muchas enfermedades hematológicas, hepáticas, infecciosas, neoplásicas o pulmonares, al igual que en personas de edad avanzada, pueden encontrarse AAN circulantes generalmente a títulos bajos, y positividad para el FR. Se trata por tanto de un hallazgo que, de forma aislada, es inespecífico. Sin embargo en las conectivopatías suele obtenerse un título moderado-alto de estos autoanticuerpos.

Por ello, antes de solicitar en un paciente un análisis inmunológico, es muy importante tener una sospecha clínica razonable de enfermedad del tejido conectivo. Tras el estudio inicial, las positivities observadas para los diferentes anticuerpos, reforzará la sospecha diag-

nóstica a favor de una entidad determinada.

Si bien esto es válido para el grupo de las conectivopatías, no lo es para las vasculitis. Hoy por hoy, el diagnóstico de las vasculitis se basa en la combinación de manifestaciones clínicas, en el patrón anatómico de afectación, y en las características histopatológicas. Aquí, los anticuerpos tienen un escaso valor, con la comentada excepción de los recientemente descritos ANCA, y las crioglobulinas, cuando la clínica oriente en este sentido.

Una situación poco frecuente, pero que nos puede suceder, es cuando ante la sospecha de conectivopatía, obtenemos un resultado negativo o positivo débil en el estudio inmunológico inicial. En esta situación tiene un peso decisivo el grado de sospecha inicial de enfermedad del tejido conectivo. Si el grado de sospecha es bajo, podemos tomar una actitud expectante y valorar otras posibilidades diagnósticas. Si el grado de sospecha es alto, debemos solicitar un nuevo control que incluya las diferentes especificidades de los AAN, como anticuerpos anti-ENA y anticentrómero, en función de la entidad clínica sospechada, y tener presente que hay situaciones en las que esto puede ocurrir. Por ejemplo, en la AR seronegativa, en el LES con AAN «negativos», aunque en estos casos suelen ser positivos los anti-Ro/SSA, y en las formas iniciales de la esclerodermia y la dermatomiositis. Aparte de las entidades descritas, esta situación es más común en la mayoría de las afecciones oligo-poliarticulares del grupo HLA-B27, reactivas a infecciones, o asociadas a otros procesos, y que en su forma de presentación inicial pueden crear confusión con las enfermedades autoinmunitarias sistémicas.

Cada día es mayor el interés que despiertan estos anticuerpos, dirigidos contra antígenos celulares, en los especialistas en biología molecular. Es muy probable que en un futuro sepamos si, además, estos autoanticuerpos constituyen una clave para el conocimiento de la etiología de estas enfermedades.

Bibliografía

1. Tomer Y, Shoenfeld Y. Idiomas, anticuerpos anti-idiotipos y autoinmunidad. En: *Enfermedades Autoinmunes del Tejido Conectivo*. MA Khamashta, J Font, GRV Hughes (eds.). Barcelona 1992; 29-40.
2. Gall EP. Immunotesting for diagnosis in rheumatic diseases. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2401-2402.
3. Pigrau C, Guardia J. Anticuerpos antinucleares. *Med Clin* 1983; 80: 850-858.
4. Bernstein RM, Bunn CC, Hughes GRV et al. Cellular protein and RNA antigens in autoimmune disease. *Mol Biol Med* 1984; 2: 105-120.
5. Tan EM. Autoantibodies to nuclear antigens: their immunobiology and medicine. *Advances Immunol* 1982; 33: 167-240.
6. Lee SL, Tsay GJ, Tsai RT. Anticentromere antibodies in subjects with no apparent connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 586-589.
7. Moroi Y, Peebles C, Fritzler M et al. Autoantibody to centromere (kinetochore) in scleroderma sera. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 1980; 77: 1627-1631.
8. Van Der Woude FJ, Daha MR, Van Es LA. The current status of neutrophil cytoplasmic antibodies 1989; 78: 143-148.
9. Egner W, Chapel HM: Titration of antibodies against neutrophil cytoplasmic antigens is useful in monitoring disease activity in systemic vasculitides. *Clin Exp Immunol* 1990; 82: 244-249.
10. Bosch X, Cervera R, Font J, Mirapeix E, Ingelmo M, Revert L. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo. *Med Integ* 1991; 18: 83-87.
11. Savage CO, Winearls, CG, Jones S, Marshall PD, Lockwood CM. Prospective study of radioimmunoassay for antibodies against neutrophil cytoplasm in diagnosis of systemic vasculitis. *Lancet* 1987; 1: 1389-1393.
12. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1651-1657.
13. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody - Associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Path* 1989; 135: 921-930.
14. Fudman EJ, Schnitzer TJ. Clinical and Biochemical characteristics of autoantibody systems in polymyositis and dermatomyositis. *Semin Arthrit Rheum* 1986; 15: 255-260.
15. Maddison PJ. ANA-negative SLE. *Clin Rheum Dis* 1982; 8: 105-119.
16. Aho K, Koskela P, Mäkitalo R, Heliövaara M, Paolouo T. Antinuclear antibodies heralding the onset of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19: 1377-1379.
17. Tan E et al. Antinuclear antibodies (ANAs): diagnostically specific immune markers and clues toward the understanding of systemic autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 47: 121-141.
18. Lozano F, Font J. Significado clínico y biológico de los anticuerpos antinucleares. *Med Integral* 1986; 8: 184-197.
19. Cervera R, Font J, Khamashta MA, Hughes GRV. El síndrome de Sjögren. *Dolor & Inflamación* 1990, 3: 214-220.
20. Alexander EA, Provost TT. Ro (SSA) and La (SSB) antibodies. *Spring Sem Immunopathol* 1981; 4: 253-273.

21. Font J, Cervera R, Ingelmo M. Lupus eritematoso sistémico (I y II). MTA-Medicina Interna 1988; 6: 335-442.

22. Sharp GE, Irving W, Tan E, Gould G, Holman H. Mixed connective tissue disease: An apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). Am J Med 1972; 52: 148-159.

23. Zeben D, Hazes JMW, Zwinderman AH et al. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow up study. Ann Rheum Dis 1992; 51: 1029-1035.

24. Walport MJ. Complement deficiency and disease. Br J Rheumatol 1993; 32: 269-273.

25. Ehrenstein MR, Isenberg DA. Hypergammaglo-

bulinaemia and autoimmune rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 1992; 51: 1185-1187.

26. Alarcón-Segovia D. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1992; 19: 1778-1781.

27. Sammaritano LR, Gharavi AE, Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome: immunologic and clinical aspects. Semin Arthrit 1990; 20: 81-96.

28. Pellarés L, Usandizaga I, Payeras A. Síndrome de los anticuerpos antifosfolípido (II): estudio clínico y de laboratorio. Medicina Balear 1993; 8: 127-133.

29. Ponticelli C et al. (eds.). Antiglobulins, cryoglobulins and glomerulonephritis. Dordrecht, Martinus Nijhoff, 1986.