

Evaluación de las pruebas inmunológicas en el Lupus Eritematoso generalizado

Dr. José Vega Ortiz*

INTRODUCCION

El lupus eritematoso generalizado (LEG) ha sido conocido desde épocas remotas, en sus manifestaciones cutáneas. El *herpes esthiomenos* descrito por Hipócrates, el *herpes ulceroso*, por Lusitanus; son descripciones del compromiso cutáneo que suele ocurrir en esta enfermedad en su variante discoide. Rogerius, Paracelsus y Manardi, así como Hebra y Kaposi, en épocas más recientes, se refirieron a lo mismo. No fue sino hasta 1851 que Cazanova, en su monografía, estableció cierto orden y acuñó el término que hoy día usamos, *lupus eritematoso*.

A pesar de ser una enfermedad conocida desde hace siglos en lo referente a sus manifestaciones clínicas, no fue hasta la primera mitad de este siglo, con el descubrimiento de fenómenos de las células L.E., por Hargraves, que se contó con un examen de laboratorio con la especificidad suficiente para apoyar el diagnóstico clínico.

Esta entidad nosológica bien merece el sobrenombre de la "gran simuladora", ya que las características proteiformes de su cuadro clínico y la gran variedad de manifestaciones en diferentes órganos y sistemas de nuestro organismo, hacen en ocasiones difícil su diagnóstico. Es por ello que contar con estudios inmunológicos de especificidad y sensibilidad adecuadas es de gran ayuda en el reconocimiento y evaluación de esta enfermedad.

*Hospital México, C.C.S.S.

El gran avance en el campo de la Inmunología, el hecho de contar con un modelo animal experimental, los ratones híbridos NZB/W, han permitido descubrir y estudiar las alteraciones inmunológicas en esta interesante enfermedad; si bien es cierto, aún se está lejos de llegar a conocer el por qué de esas alteraciones.

No es el objeto de esta revisión disertar sobre los mecanismos etiopatogénicos del lupus eritematoso generalizado. Existen excelentes trabajos en la literatura sobre las diferentes alteraciones que se encuentran en el LEG. Sin embargo, haremos una pequeña revisión sobre el aspecto autoinmune al presente.

FISIOPATOGENESIS

Existen alteraciones a nivel de la población de linfocitos T que, como se sabe, tiene subpoblaciones y cuenta entre sus múltiples funciones, la de controlar y regular la respuesta inmune a través de su interrelación con los macrófagos, linfocitos B y otras células. Estas subpoblaciones de células T, han sido denominadas cooperadoras (Tc) y supresoras (Ts) por las características de sus funciones. En presencia de factores genéticos, ambientales, drogas y tal vez infecciosos (¿virales?) se produce una alteración en la función supresora, disminuye, perdiéndose así el equilibrio dinámico con la función cooperadora, la cual queda en libertad y al interactuar con las células B (precursores de

Tabla N°1
AUTO ANTICUERPOS EN LEG

Nucleares:

Nucleoproteína (NP, SNP)
DNA
Histonas
Sm
RNP
RNA nucleolar

Celulares:

Linfocitos
Eritrocitos
Plaquetas
Leucocitos

Acidos Nucleicos:

DNA doble cadena, cadena simple
RNA doble cadena, cadena simple
DNA/RNA

Citoplasmáticos:

Ribosomas
Mitocondrias
Lisomas
Ro
La

Otros:

Factor reumatoide
Anticuagulant circulante
Falsa biológica positiva para VDRL

las células plasmáticas productoras de anticuerpos), facilitan la producción exagerada de anticuerpos contra diferentes componentes del organismo. Estos anticuerpos, al unirse con antígenos específicos o con otros, mediante reacción cruzada, producen complejos antígeno-anticuerpo (complejos inmunes) que dependiendo de las características físico-químicas, interactúan con el sistema de complemento, activándolo, desencadenando la reacción inflamatoria, que en última instancia será la responsable de los daños que se encuentran en los diferentes órganos que integran nuestro cuerpo y, por consiguiente, las manifestaciones clínicas descritas en esta enfermedad.

Como consecuencia de estas alteraciones,

en el mecanismo de inmunidad se presenta una de las características primordiales de esta enfermedad, como es la extensa variedad de anticuerpos. (Ver tabla No.1).

Desde el punto de vista del laboratorio, se puede detectar la presencia de estos auto-anticuerpos, así como la disminución de la respuesta de las células T en el cultivo mixto de linfocitos.

En un sentido práctico, no es necesario determinar todas esas alteraciones inmunológicas y ha de tenerse en cuenta que las mismas no son privativas del lupus eritematoso y que pueden encontrarse en otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, etc.

Analizaremos a continuación los estudios inmunológicos humorales que son de mayor interés y utilidad en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con esta entidad. El primero de estos estudios fue el descubrimiento en 1948 del fenómeno L.E., el cual consiste en una reacción in vitro. El factor L.E., un anticuerpo circulante se pone en contacto con la nucleoproteína de leucocitos que han sido macerados previamente, con lo cual hemos obtenido que la nucleoproteína esté libre, en esta forma se obtiene que el anticuerpo reaccione con la nucleoproteína y se forme un complejo que al ser fagocitado por un leucocito forma la célula L.E., evidenciable con la tinción de Wright, como una masa homogénea y amorfa intracitoplasmática que rechaza el núcleo hacia la periferia. Este fenómeno puede llevarse a cabo no sólo con sangre del paciente sino en líquidos pleurales, peritoneales o articulares. Se encuentra en un 75% en pacientes con LEG; sin embargo, puede encontrarse en otras enfermedades como artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjögren (SS) y en hepatitis crónica activa, entre otras. Hay autores que consideran que la presencia de las células L.E. en otras enfermedades no constituyen el fenómeno antes descrito, sino lo que se ha dado en denominar pseudocélulas L.E. y que en manos de personas calificadas puede establecerse la diferencia. La presencia de estas células L.E. es uno de los criterios diagnósticos de la ARA (American Rheumatism Association) para el LEG.

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES Y CITOPLASMATICOS

La determinación de anticuerpos antinucleares (AcAn) es, sin lugar a duda, uno de los exámenes más confiables para el diagnóstico de LEG. Se presenta con una frecuencia de 90 a 100% cuando se realiza por la técnica de inmunofluorescencia, siendo un excelente método de "screening". Sin embargo, se ha demostrado que los anticuerpos están dirigidos contra diferentes componentes nucleares, entre ellos, ácido deoxiribonucleico (DNA) nativo, DNA desnaturalizado, ácido ribonucleico (RNA), Sm, ribonucleoproteína (RNP) y otros. Es por ello que es importante describir los patrones adoptados por la inmunofluorescencia, ya que pueden diferenciar entre los diferentes componentes; así vemos que el llamado patrón periférico está dado por la presencia de anticuerpos contra el DNA nativo (doble hélice) que es característico de LEG; el patrón moteado por la presencia de anticuerpos contra Sm y RNP; el patrón nucleolar contra RNA y el homogéneo por DNA desnaturalizado (una sola cadena) o mezcla de los anteriores. La especificidad depende del tipo de anticuerpo determinado. Así tenemos que hasta el presente, el más específico para LEG es el anticuerpo dirigido contra Sm, ya que hasta el presente no se ha descrito en otra enfermedad. El segundo en orden de especificidad es el dirigido contra el DNA nativo, ya que se ha encontrado en otras enfermedades como la hepatitis crónica activa y otras enfermedades autoinmunes, si bien es cierto, en títulos más bajos que en LEG. Existen diferentes métodos para la determinación de este anticuerpo, fijación de complemento, hemaglutinación, precipitación y más recientemente, por radioinmunoensayo, pero todas las técnicas anteriores tienen el inconveniente que se encuentra contaminado con DNA desnaturalizado, lo cual le resta especificidad. Recientemente se está usando como sustrato un protozoario, la *Crithidia lucilae*, cuyo kinetoplasto está constituido por DNA nativo, con lo cual se elimina la contaminación. La determinación de este anticuerpo es de gran utilidad ya que la persistencia del mismo a títulos altos implica actividad de la enfermedad o anuncia una reactivación de la misma. La determina-

ción de DNA desnaturalizado es inespecífica, ya que puede encontrarse con bastante frecuencia en otras enfermedades autoinmunes, así como también en sujetos normales o portadores de otras patologías como síndromes linfoproliferativos o procesos infecciosos, aunque es de hacer notar que los títulos muy elevados son prácticamente exclusivos del LEG.

Los anticuerpos contra Antígeno Nuclear Extractable (ENA), que está compuesto a su vez de Sm, que ya ha sido mencionado en el párrafo anterior, y ribonucleoproteína, ha sido encontrado por diferentes autores, Tan, Sharp, Reichlin y Mattioli y en opinión de algunos de ellos, la presencia de anticuerpos a RNP es un parámetro de buen pronóstico ya que identifica a un subgrupo de LEG, en el cual la incidencia de nefropatía es muy baja; para otros no es un marcador de LEG sino de una enfermedad caracterizada por presentar datos de diferentes colagenopatías y que se conoce con el nombre de Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC).

Los anticuerpos a histona se encuentran con una frecuencia de 25% en sujetos con LEG. Se ha encontrado que correlacionan con mayor compromiso de vasculitis cutánea, anemia, nefropatía y fenómeno de Raynaud y con una menor incidencia de compromiso del sistema nervioso central, lo cual pudiera corresponder a un subgrupo de LEG.

Los anticuerpos RNA presentes en el lupus eritematoso pueden ser de doble cadena o de cadena simple, constituyendo el primero uno de los argumentos de aquellos que defienden una etiología viral en el lupus, ya que el RNA de doble cadena se encuentra primordialmente en los virus. Se pueden encontrar anticuerpos dirigidos contra un híbrido de DNA-RNA en un 26% de los sujetos con LEG encontrándose también en esclerodermia en un 54%; en un 9% en AR, tanto en su variedad adulta como juvenil.

Reichlin y Mattioli encontraron en 1973 la presencia de antígenos citoplasmáticos llamados Ro y La en un 30% de pacientes con lupus que cursaban con AcAn negativos con mayor compromiso cutáneo y con una incidencia más alta de síndrome de Sjögren. Posteriormente, Alspaugh y Tan describieron unos antígenos en el síndrome de Sjögren a los cuales denominaron SS-A

y SS-B y que se encontraban también en el lupus con una frecuencia del 25%. Los estudios recientes de las características físico-químicas de estos antígenos han demostrado gran semejanza con los descritos por Reichlin y Mattioli, por lo que en opinión de algunos autores, son los mismos antígenos.

ANTICUERPOS LINFOCITOTÓXICOS

Los anticuerpos linfocitotóxicos han sido objeto de gran interés en el lupus, no sólo por el hecho de estar presentes en un 80% de los enfermos, sino por estar presente en los familiares, tanto consanguíneos como los que conviven, con frecuencia de 36 y 40% respectivamente. Lo anterior apoya en gran medida la influencia de los factores ambientales y genéticos en la patogénesis del lupus. Es frecuente encontrar en el LEG linfopenia absoluta como dato de actividad y teniendo valor pronóstico, ya que la persistencia de la linfopenia es un dato ominoso. La misma es en parte, debida a estos anticuerpos.

Bresnihan y Winfield han encontrado una estrecha relación entre la presencia de estos anticuerpos dirigido contra linfocito y la presencia de manifestaciones del sistema nervioso central, llegando incluso a demostrar que estos anticuerpos pueden ser removidos del suero de los pacientes con lupus al ponerlo en contacto con corteza cerebral, pudiendo ser una reacción cruzada de estos anticuerpos contra la corteza cerebral una de las causas de la encefalopatía lúpica. La acción de estos cuerpos va dirigida primordialmente contra las células T supresoras. Además son interesantes los recientes estudios de DeHoratius y Alarcón-Segovia, que han encontrado que los anticuerpos linfocitotóxicos en los parientes de los portadores de los portadores de lupus son de tipo inmunoglobulina M, mientras que en los enfermos es de tipo de inmunoglobulina G. Lo anterior correlaciona con los estudios en los ratones NZB/W en los cuales el desencadenamiento de la enfermedad guarda relación con el "switch" de inmunoglobulina M a inmunoglobulina G.

Otros anticuerpos detectados y que, si bien no se determinan en forma rutinaria, es de utilidad tenerlos en mente; son aquellos dirigidos contra componentes celulares. Entre ellos tenemos los dirigidos contra glóbulos rojos con una frecuencia de 5-10% y que

guardan relación con la presencia de anemia hemolítica; anticuerpos contra leucocitos que son en parte responsables de la leucopenia; anticuerpos dirigidos contra las plaquetas que contribuyen a la presencia de púrpura trombocitopénica en el lupus.

FALSA BIOLÓGICA POSITIVA

La presencia de VDRL positivo, falsa biológica positiva, se presenta en un 10 a 15% de los pacientes con LEG y puede ser la primera manifestación de la enfermedad, como lo han demostrado Hassarick y Harvey en sus trabajos, en los que controlaron durante varios años a sujetos en quienes se había demostrado un VDRL falso positivo y un porcentaje de ellos desarrollaron enfermedades autoinmunes, en especial LEG. Es de interés señalar que los pacientes con LEG que cursan con VDRL positivo se detecta una alta frecuencia de anticoagulantes circulantes, que en la gran mayoría, no representa un problema importante de sangrado, aunque hay casos reportados de pseudohemofilia en LEG.

FACTOR REUMATOIDE

La presencia de factor reumatoide es otra de las manifestaciones serológicas en el lupus y puede llegar a presentarse con una frecuencia de un 30%. Esto es de tenerse en cuenta, ya que en ocasiones, el cuadro inicial de un lupus puede ser indistinguible del de la artritis reumatoide, pudiendo confundirnos y establecer un diagnóstico erróneo con implicaciones terapéuticas y pronósticas que pueden ser fatales a largo plazo.

CRIOGLOBULINAS

La presencia de crioglobulinas de tipo mixto es otra de las alteraciones que podemos encontrar en pacientes con lupus y que refleja, tanto el estado de hiperreactividad humoral, como la presencia de complejos inmunes presentes en el crioprecipitado. Su determinación puede ser de gran utilidad en ocasiones, ya que es posible, mediante la disolución de estos precipitados, aislar los componentes de los complejos inmunes, sirviendo de ayuda para establecer el diagnóstico. Se han asociado con actividad, en especial con compromiso cutáneo y renal, así como con hipocomplementemia; lo cual a su vez, es signo de actividad. Se puede

presentar con una frecuencia variable entre un 10-25% según los diferentes estudios consultados.

COMPLEMENTO

Las alteraciones encontradas en el sistema de complemento es uno de los rasgos más frecuentes y constantes en el lupus eritematoso generalizado, siendo éste consecuencia de la formación de complejos inmunes con capacidad de fijar y activar dicho sistema. Hay autores que han señalado la necesidad de incluir entre los criterios diagnósticos de la ARA, la presencia de la hipocomplementemia, en especial la fracción C₃ disminuida, como uno de los criterios diagnóstico de lupus. La activación del sistema de complemento se lleva a cabo por las dos vías, la clásica y la alterna. La determinación de los diferentes factores del complemento puede ser difícil de realizar y no siempre está al alcance de nuestras manos, sin embargo, la determinación del complemento hemolítico al 50% (CH₅₀), así como los factores C₄ (vía clásica) y C₃, factor éste donde confluyen la vía clásica y la alterna, son suficientes para evaluar la mayoría de los casos. Se ha dado gran importancia a la determinación de la fracción C₃, la más frecuentemente determinada como índice de actividad, así como de compromiso renal. La persistencia de niveles séricos bajos de este factor implica un pronóstico reservado, ya que en la gran mayoría de los casos traduce actividad de la enfermedad y puede, de hecho, preceder a una reactivación clínica del lupus. Debe tenerse en cuenta que puede haber casos en los cuales no se demuestre actividad clínica, ni mediante otros parámetros de laboratorio y que persistan con una fracción C₃ disminuida, lo cual puede ser debido a un defecto en la síntesis o a un estado hipercatabólico y no a consumo. Se han encontrado deficiencias congénitas a nivel de diferentes factores de complemento y, como lo han demostrado Moncada, Agnello y otros autores, estas deficiencias pueden asociarse con manifestaciones del lupus; entre ellos tenemos las deficiencias de los factores C_{1r}, C_{1s}, C₂, C₅, C₈.

BANDA LUPICA

A mediados de la década de los 60 se describió la presencia de depósitos de inmuno-

globulinas y C₃ en la unión dermoepidérmica de piel afectada, así como en piel normal no expuesta al sol, teniendo ésta última mayor especificidad para el LEG.

Se ha encontrado en el 100% de las lesiones discoides, así como en lesiones vasculíticas, siendo su frecuencia en piel sana no expuesta al sol, de un 75%. Su frecuencia de positividad en otras colagenopatías es sumamente baja, exceptuando la enfermedad mixta, donde algunos autores han encontrado una positividad de un 50%. En el estudio de 40 casos de dermatomiositis sólo se encontró positivo en dos casos y con una intensidad de fluorescencia débil. Winkelmann y Tuffanelli no la han encontrado en esclerodermia y prácticamente está ausente en artritis reumatoide. Todo lo anterior le confiere una buena especificidad cuando se realiza con una técnica adecuada y por una persona bien entrenada. Algunos autores han encontrado una correlación directa entre la banda lúpica positiva, niveles elevados de anticuerpos a DNA, la hipocomplementemia y patrón periférico, todo lo anterior indicativo de actividad y de un pronóstico reservado; sin embargo, esta opinión no es compartida por otros autores y sólo le confieren valor diagnóstico. No se ha podido demostrar que guarde relación con compromiso renal, como ha sido referido por algunos trabajos. Puede encontrarse en otras enfermedades como la dermatitis actínica y rosácea.

OTRAS ALTERACIONES

Es frecuente encontrar la presencia de gamopatía policlonal en más del 80% de los lupus, en especial con aumento de inmunoglobulina G y M. Pero lo anterior es poco específico, pues no sólo se encuentran en colagenopatías, sino también en procesos linfoproliferativos, infecciosos y en todos aquellos que produzcan hiperactividad del sistema humoral. Se ha descrito la deficiencia selectiva de inmunoglobulina A en un 5% de los lupus.

He omitido referirme a las alteraciones en las pruebas cutáneas, la determinación de rosetas, la hiporeactividad del cultivo mixto de linfocitos, la disminución de la capacidad fagocítica, así como otras pruebas de inmunidad celular, ya que, si bien es cierto se encuentran comprometidas en el LEG,

carecen de especificidad y es poco lo que pueden contribuir para establecer el diagnóstico y tienen su mayor utilidad en el estudio de los posibles mecanismos fisiopatogénicos de esta entidad.

La determinación de complejos inmunes puede ser de utilidad para el control y pronóstico, ya que se ha encontrado que la persistencia de complejos DNA-antiDNA correlacionan con nefropatía y un mal pronóstico; sin embargo, se requiere de equipo y material algo más sofisticado que no siempre está a nuestro alcance. Existen numerosas técnicas para determinar la presencia de los diferentes tipos de complejos inmunes cuya sensibilidad guarda relación con las características físicas y químicas de dichos complejos. Por otra parte, la presencia de estos complejos no son específicas del LEG y pueden encontrarse en otras enfermedades en que intervenga el mecanismo de daño inmunológico tipo III.

CONCLUSION

Como se puede apreciar en esta breve revisión, son muchas las alteraciones inmunológicas que se detectan en el lupus eritematoso generalizado. Unas poseen mayor grado de especificidad pero ninguna es patogénica de esta entidad, si bien es cierto debemos señalar que la presencia de anticuerpos antinucleares, en especial contra DNA nativo, anticuerpos contra Sm, la hipocomplementemia, la banda lúpica positiva son altamente sugestivos de lupus, estas pruebas de laboratorio, al igual que en otras entidades, deben ser evaluadas y toman su verdadero significado en el contexto del cuadro clínico ante el cual nos enfrentamos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Agnello, V. Complement deficiency states. *Medicine*. 57: 1, 1978.
- 2.- Alarcón-Segovia, D. Penetration of antinuclear antibodies into Immunoregulatory T-Cells: Pathogenetic role in the Connective Tissue Diseases. *Clinics Immunol. Aller.* 1: 1, 1981.
- 3.- Alspaugh, M., Maddison, P. Resolution of certain antigen-antibody systems in Systemic Lupus Erythematosus and Sjögren's Syndrome: An interlaboratory collaboration. *Arth. & Rheum.* 22: 796, 1979.
- 4.- Bell, D. Cell mediated immunity in Systemic Lupus Erythematosus. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 9: 301, 1978.
- 5.- Bennett, R., O'Connell, D. Mixed Connective Tissue Disease: a clinicopathologic study of 20 cases. *Sem. Arth. & Rheum.* 10: 25, 1980.
- 6.- Bresnihan, B. Systemic Lupus Erythematosus. *Br. J. Hosp. Med.* 22: 16, 1979.
- 7.- Bresnihan, B., Oliver, M., Grigor, R. Brain reactivity of lymphocytotoxic antibodies in Systemic Lupus Erythematosus with and without cerebral involvement. *J. Exp. Immunol.* 30: 333, 1977.
- 8.- Davis, J., Godfrey, S., Winfield, J. Direct evidence for circulating DNA/DNA complexes in Systemic Lupus Erythematosus. *Arth. & Rheum.* 21: 17, 1978.
- 9.- Davis, P., Cumming, R., Verrier, J. Relationship between anti-DNA, complement consumption and circulating immune complexes in Systemic Lupus Erythematosus. *Clin. Exp. Immunol.* 28: 226, 1977.
- 10.- DeHoratius, R., Alarcón-Segovia, D., Messner, R., Fishbein, E. Lymphocytotoxic antibodies in mexican patients with Systemic Lupus Erythematosus and their families. Relationship of disease activity in the probands to antibody cytotoxicity in their relatives. *Rev. Invest. Clin. (Méx.)*. 33: 161, 1981.
- 11.- Dubois, E.L. *Lupus Erythematosus*. University of Southern California Press. Los Angeles. pp: 153, 196. 1976.
- 12.- Fauci, A., Steinberg, A., Haynes, B. Immunoregulatory aberrations in Systemic Lupus Erythematosus. *J. Immunol.* 121: 1473, 1978.
- 13.- Fishbein, E., Alarcón-Segovia, Vega, J.M. Antibodies to histones in Systemic Lupus Erythematosus. *Clin. Exp. Immunol.* 36: 145, 1979.
- 14.- Fries, J., Holman, H. Systemic Lupus Erythematosus. A clinical analysis. In *Major Problem in Internal Medicine*. W.B. Saunders, Philadelphia. pp. 104-121. 1975.
- 15.- Grahon, H.R.V. *Connective Tissue Diseases*. Blackwell Scientific Publications. London. pp. 3. 1977.
- 16.- Grennan, D., Bunn, C., Grahon, H. Frequency and clinical significance of antibodies to ribonucleoprotein in SLE and other connective diseases subgroups. *Ann. Rheum. Dis.* 36: 442, 1977.

- 17.- Grigor, R., Edmonds, J., Bresnihan, B., Grahan, H. Systemic Lupus Erythematosus. A prospective analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 37: 121, 1978.
- 18.- Hanaver, L., Christian, C. Studies of cryoproteins in SLE. *J. Clin. Invest.* 46: 408, 1967.
- 19.- Harrist, T., Martin, C. The specificity and clinical usefulness of the Lupus Band Test. *Arth. & Rheum.* 23: 479, 1980.
- 20.- Horwitz, Ch. Laboratory diagnoses of Rheumatic Diseases. *Post Grad. Med.* 67: 193, 1980.
- 21.- Huber, O., Grenberg, M., Huber, J. Complement fixing antidouble stranded DNA with the Crithidia method. A better indicator of active SLE than DNA with the Farr Method. *J. Lab. Clin. Med.* 93: 32, 1979.
- 22.- Landry, M. Phagocyte function and cell mediated immunity in Systemic Lupus Erythematosus. *Arch. Dermatol.* 113, 147, 1977.
- 23.- Levitin, P., Weary, P., Giuliano, J. The immunofluorescent band test in Mixed Connective Tissue Disease. *Ann. Intern. Med.* 83: 53, 1975.
- 24.- Lief, P., Barland, P., Bank, N. Diagnosis of lupus nephritis by skin immunofluorescence, in the absence of extrarenal manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Am. J. Med.* 63: 441, 1973.
- 25.- McPhaul, J. Cryoimmunoglobulinaemia in patients with primary renal disease and Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Exp. Immunol.* 31: 131, 1978.
- 26.- Nimelstein, S., Brody, S., Holman, H. Mixed Connective Tissue Disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients. *Medicine* 59: 239, 1980.
- 27.- Permin, H., Juhl, G., Wiik, A. Immunoglobulins deposit in the dermo-epidermal junction zone. *Acta Med. Scand.* 205: 333, 1979.
- 28.- Reichlin, M., Mattioli, M. Antigens and antibodies characteristic of Systemic Lupus Erythematosus. *Bull. Rheum. Dis.* 24 (5): 756, serie 1973-1974.
- 29.- Rivero, S., Díaz-Jouanen, E., Alarcón-Segovia, D., Lymphopenia in Systemic Lupus Erythematosus. Clinical, diagnostic and prognostic significance. *Arth. & Rheum.* 21: 295: 1978.
- 30.- Sagawa, A. Abdou, N. Suppressor cell dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus. Cells involved and *in vitro* correction. *J. Clin. Invest.* 62: 789, 1978.
- 31.- Sakane, T., Steinberg, A., Arnett, C. Studies of immune functions of patients with Systemic Lupus Erythematosus. III. Characterization of lymphocyte subpopulations responsible for defective autologous mixed lymphocyte reactions. *Arth. & Rheum.* 22: 770, 1979.
- 32.- Sakane, T., Steinberg, A., Green, I. Studies of immune functions of patients with Systemic Lupus Erythematosus. I. Dysfunction of suppressor T-Cell activity related to impaired generation of, rather than response to, suppressor cells. *Arth. & Rheum.* 21: 657, 1978.
- 33.- Schrager, M. Rothfield, N. The lupus band test. *Clinics Rheum. Dis.* 1: 597, 1975.
- 34.- Sharp, G. Mixed Connective Disease-Overlap syndromes. *Clinics Rheum. Dis.* 1: 561, 1975.
- 35.- Starkesaum, G., Price, T., Lee, M. Auto-immune neutropenia in Systemic Lupus Erythematosus. *Arth. & Rheum.* 21: 504, 1978.
- 36.- Steiman, C., Grishman, E., Spiera, H. Binding of synthetic stranded DNA by serum from patients with Systemic Lupus Erythematosus. Correlation with renal histology. *Am. J. Med.* 62: 319, 1977.
- 37.- Steinberg, A. Studies of immune regulations. pp. 587-592. In Decker, J.L.: moderator. *Systemic Lupus Erythematosus: Evolving concepts.* *Ann. Intern. Med.* 91: 587, 1979.
- 38.- Talal, N. Autoimmunity. Academic Press. New York. pp. 479, 532, 1977.
- 39.- Winfield, J., Brunner, C., Koffler, D. Serologic studies in patients with Systemic Lupus Erythematosus and Central Nervous System dysfunction. *Arth. & Rheum.* 21: 289, 1978.