

Discordancia clínicoserológica en pacientes con lupus sistémico

La presencia de anticuerpos anti DNA nativo (a-nDNA) y de niveles descendidos de factores del complemento (C3, C4), ha sido repetidamente asociada a evidencias clínicas de actividad en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Más importante aún, la aparición o la elevación de a-nDNA y la disminución de los niveles de complemento sérico pueden preceder episodios de exacerbación de nefritis y, en menor grado, períodos de actividad extrarrenal de la afección^{1,2}. Consecuentemente, la detección de una discordancia clínico-serológica, que en ocasiones persiste durante muchos años, puede dar origen a un dilema terapéutico³.

Entre los años 1973 y 1993, 91 pacientes con LES⁴ fueron seguidos en la Sección de Reumatología e Inmunología de CEMIC y en 9 casos (8 mujeres) se comprobó: a) ausencia de síntomas/signos clínicos atribuibles a la afección durante por lo menos dos años; b) ausencia de tratamiento con corticosteroides y otros agentes inmunosupresores durante el mismo lapso; c) presencia de a-nDNA y de valores disminuidos de C3/C4 coincidiendo con dicha remisión clínica.

Las características clínico-serológicas se ven en la Tabla 1. La edad promedio de los pacientes fue 40 años (rango 27-67) y la duración pro-

medio de la afección fue 10,3 años (rango 4-23). El tiempo promedio de seguimiento fue 11,1 años (rango 2-20) y los 9 pacientes permanecieron asintomáticos y sin tratamiento durante 2 a 9 años (promedio 3,3). En todos los casos el segmento de remisión clínica sucedió a períodos de actividad. El tratamiento consistió en prednisona diaria en dosis variables (máximo 40 mg) asociada en cuatro casos a la administración intermitente de ciclofosfamida endovenosa para el tratamiento de nefritis proliferativa difusa. En un caso (paciente # 9) la leucopenia persistió durante el período de remisión y tres (pacientes # 1, 6 y 7) continuaron recibiendo cloroquina (100 mg/día) durante dicho lapso.

En la Tabla 1 se pueden ver las alteraciones serológicas detectadas durante los períodos sintomáticos y de remisión. Los anticuerpos antinucleares (ANA) se investigaron por inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre cortes por congelación de hígado y riñón murinos, los a-nDNA por IFI sobre improntas de C. Lucillae y los niveles de C3 y C4 por inmunodifusión radial.

Estas evidencias indican que ANA, a-nDNA y descenso de C3 y C4 pueden encontrarse prolongadamente presentes sin la presencia simultánea de signos de actividad clínica. Los valores anormales de estas tres determinaciones pueden alcanzar niveles similares a los habitualmente observados durante las fases de enfermedad clínicamente activa (Tabla 1). Hasta el pre-

TABLA 1.— Alteraciones serológicas durante el período de remisión

Caso #	Edad	Clínica previa	ANA*		a-nDNA*		C3**		C4**	
			activo	inact.	activo	inact.	activo	inact.	activo	inact.
1	27	A, R, F, P, C, SR, M, AL	1/5000	1/5000	1	1/160	37	35	7	8
2	40	A, PE	1/5000	1/5000	1/160	1/160	50	75	12	12
3	67	A, L, LF, AHAI	1/5000	1/5000	1/160	1/160	71	43	11	10
4	33	A, R, L, N	1/5000	1/5000	1/1280	1/1280	53	110	5	7
5	32	A, R, F, L, N	1/5000	1/5000	1/80	1/80	70	90	5	5
6	35	A, R, MU	1/5000	1/5000	1/80	1/80	45	45	10	10
7	48	A, R, PE, L	1/1000	1/1000	1/160	1/80	35	160	8	10
8	50	A, R, L, M, N	1/5000	1/1000	1/40	1/160	50	140	12	13
9	30	A, R, L, SR, N	1/1000	1/1000	1/160	1/80	20	140	12	12

A: Artritis; R: Rash; F: Fotosensibilidad; P: Psicosis; C: Convulsiones; SR: Síndrome de Raynaud; M: Miositis; AL: Alopecia; PE: Pericarditis; L: Leucopenia; LF: Linfopenia; AHAI: Anemia Hemolítica Autoinmune; N: Nefritis; MU: Mucositis. C3: Inmunodifusión radial (VN 70-176 mg/100); C4: Inmunodifusión radial (VN 20-50 mg/100) * Título máximo; ** Valor mínimo.

sente no se han detectado factores predictivos (clínicos o serológicos) de recaída durante las fases de remisión clínicas que preceden a las fases activas³.

Patricia Cagnoli, Alicia Eimon, Luisa M. Fernández, Roberto M. Arana, Osvaldo Hübscher

Sección Reumatología e Inmunología, CEMIC, Billinghurst 2447, 1425 Buenos Aires

1. Swaak AJG, Gronwold J, Bronsveld W. Predictive value of complement profiles and anti dsDNA in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 359-66.
2. Spronk PE, Lumburg PC, Kallenberg CGM. Serological markers of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 1995; 4: 86-94.
3. Walz LeBlanc BAE, Gladman DD, Urowitz MB. Serologically active clinically quiescent Systemic Lupus Erythematosus. Predictors of clinical flares. *J Rheumatol* 1994; 21: 2239-41.
4. Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.

Bloqueo cardíaco congénito y síndrome de Sjögren materno

La presencia de anticuerpos anti Ro/La maternos es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de síndrome de lupus neonatal (NNLES) del cual el bloqueo cardíaco completo congénito (BCCC) forma parte¹. La asociación autoanticuerpos maternos-BCCC es significativamente mayor cuando el diagnóstico de la arritmia se realiza en el período perinatal². Por lo menos la mitad de las madres de estos pacientes con

«bloqueo autoinmune» son asintomáticas en el momento del parto y un porcentaje de ellas desarrolla una enfermedad inflamatoria del tejido conectivo a posteriori³.

Siete casos de BCCC ocurrieron en la descendencia de seis pacientes con Síndrome de Sjögren Primario (SS)⁴. Una de las madres (#1) desarrolló SS tres años después del nacimiento de su segundo hijo con BCCC (Tabla 1).

El pronóstico de estos 7 casos de BCCC nacidos de madres con SS fue muy desfavorable: 4 murieron in útero o en las primeras semanas o meses de vida; un trasplante cardíaco fue realizado a los 7 años de edad después del fracaso del marcapaso en un caso y 2 pacientes (ambos hijos de la madre #1) requirieron un marcapaso a los 4 y 9 años de edad debido a crisis de Stock Adams repetidas (asociadas en uno de ellos a extrasístoles ventriculares multifocales). Estos dos últimos enfermos actualmente de 15 y 10 años de edad, y la paciente del trasplante (edad actual 12 años) desarrollan una vida normal.

La reactividad contra distintos componentes del antígeno Ro no permite predecir la posibilidad de generar hijos con BCCC como tampoco la de recidiva de esta complicación en futuros embarazos. Esta recidiva ha sido estimada en el 15%^{5,6}. Tampoco existen parámetros clínico/serológicos en la madre o en los pacientes con BCCC vinculables al pronóstico del bloqueo⁶. La mortalidad ha sido estimada en el 30%⁶ y en la mitad o más de los casos se requiere la implantación de un marcapaso¹.

Los casos de BCCC aquí descriptos muestran que el pronóstico de los pacientes nacidos de un grupo diagnóstico específico (SS anti Ro/La+) puede ser malo. La necesidad de un trasplante cardíaco en un paciente con BCCC autoinmune no ha sido reportada previamente.

TABLA 1.— Características clínico serológicas de las madres

Caso		Al parto del index		Al último control		Serol. anti.	Nacim. previos (con BCCC)	Nacim. post. (con BCCC)
		edad	diag.	edad	diag.			
ZB	1	21	Asint.	39	SS	Ro	3 (0)	2 (1)
GAR	2	30	SS	41	SS	Ro	2 (0)	0 (0)
SALT	3	30	SS	57	SS	Ro/La	0 (0)	3 (0)
VIR	4	35	SS	48	SS	Ro/La	4 (0)	1 (0)
PIZ	5	30	SS	32	SS	Ro	0 (0)	0 (0)
DEM	6	26	SS	29	SS	Ro/La	0 (0)	* (0)

Asint. Asintomática; SS: Síndrome de Sjogren primario; *: embarazo actual de 26 semanas sin arritmia fetal. Anti Ro/SSA y anti La/SSB se investigaron por doble difusión y por ELISA.

Osvaldo Hübscher, Alicia Eimon, Luisa M. Fernández, Roberto M. Arana

Sección Reumatología e Inmunología, CEMIC, Billinghamurst 2447, 1425, Buenos Aires

1. Silverman ED. Congenital heart block and neonatal Lupus Erythematosus: Prevention is the goal. *J Rheumatol* 1993; 20: 1101-4.
2. Hübscher O, Batista N, Rivero S, et al. Clinical and serological identification of two forms of complete heart block in children. *J Rheumatol* 1995; 22: 1352-5.
3. Julkunen H, Kurki P, Kaaja R, et al. Isolated congenital heart block. Long-term outcome of mothers and characterization of the immune response to SS-A/Ro and to SS-B/La. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1588-98.
4. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's Syndrome: Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340-7.
5. Meilof JF, Frohn-Mulder IME, Stewart PA, et al. Maternal autoantibodies and congenital heart block: No evidence for the existence of a unique heart block-associated anti-Ro/SS-A autoantibody profile. *Lupus* 1993; 2: 239-46.
6. Waltuck J, Buyon JP. Autoantibody-associated congenital heart block: Outcome in mothers and children. *Ann Intern Med* 1994; 120: 544-51.

Science sells its soul:

There is a crisis in science, particularly in the biomedical field and particularly in the United States, resulting from a new and spreading perception of the scientific endeavour. The profession of science has shifted from its basic underpinnings. It used to be, and still is in some degree, that there is an allure, a challenge, an adventure of the mind in the solution of riddles. Many were willing to work long hours, even with little pay, to make a discovery and to be recognized for the discovery.

But this has all changed, particularly in the last decade, the "me too" decade, for added on has been the allure of money. The thought of many established investigators has become "why should others gain large profits from my work; why should I not also cash in on it?" ... The adventure is still sweet, but a monetary component has been added.

It used to be that a scientist worked in a university or medical school to achieve the goals of the institution -teaching and research. Now he or she is asked or cajoled to perform another function, that of bringing in money to the university.

The future of scientific research is in danger not only from a decline in funding, but also from within. As idealism drains away so too does the spirit that is the adventure of scientific research, drawing to it less and less of our dedicated youth. Sinclair Lewis's Arrowsmith is out; biotechnology companies are in.

La ciencia vende su alma:

Hay una crisis en ciencia, particularmente en el campo biomédico y particularmente en los EE. UU., como resultado de una nueva y contagiosa percepción del quehacer científico. La ciencia como profesión ha cambiado en sus fundamentos básicos. Había, y todavía en cierta medida existe, un modo de ser, un desafío, una aventura mental para decifrar incógnitas. Muchos investigadores estaban dispuestos a trabajar largas horas, aún con poco sueldo, para hacer un descubrimiento que fuera reconocido.

Pero todo esto ha cambiado, particularmente en la última década, la década del "yo también", porque llegó la moda del dinero. Resulta que el investigador trabajaba en una universidad o escuela médica para alcanzar los objetivos de la institución -enseñanza e investigación. Ahora el investigador es impulsado o inducido a realizar otra función, la de aportar dinero a la universidad.

El futuro de la investigación científica pelagra, no sólo por declinación de sus aportes financieros sino también desde adentro. Mientras el idealismo se disipa así también lo hace el espíritu que significó la aventura de la investigación, atrayendo cada vez menos a nuestra juventud. Arrowsmith de Sinclair Lewis se va; las empresas de biotecnología vienen.

Philip Siekevitz

Nature 1990; 347: 509