

Anticuerpos para las enfermedades sistémicas autoinmunes. Usos en dermatología. II parte

Antibodies for systemic autoimmune diseases. Applications in dermatology. Part II

MARTHA MINIÑO

Médico Patólogo-Dermatólogo, Instituto de Dermatología y Cirugía de Piel Dr. Huberto Bogaert Díaz, Santo Domingo, República Dominicana

RESUMEN

EN ESTA SEGUNDA PARTE SE COMENTAN LOS ANTICUERPOS DIRIGIDOS A LUPUS, ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO, SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO, SÍNDROME DE SjÖGREN, VASCULITIS, ESCLERODERMIA, POLI/DERMATOMIOSITIS: COMO EL ANTI-SM, U1RNP Y U2 RNP, ANTIHISTONAS, CARDIOLIPINAS, FOSFATIDILSERINA, P Y C ANCA, SÍNDROME ANTISINTETASA, ANTI-SCLE-70, ANTI-JO Y FACTOR REUMATOIDE, ENTRE OTROS.

PALABRAS CLAVE: ANTICUERPOS, ENFERMEDAD CONECTIVA, LUPUS ERITEMATOSO

ABSTRACT

IN THIS SECOND PART WE COMMENT SOME OF THE ANTIBODIES FOUND IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, MIXED CONNECTIVE DISEASE, SjÖGREN SYNDROME, ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME, VASCULITIS, SYSTEMIC SCLERODERMA, POLI/DERMATOMYOSITIS, SUCH AS ANTI-SM, U1 RNP, U2 RNP, ANTI-HISTONES, CARDIOLIPINS, PHOSPHATIDILSERINE, P & C ANCA, ANTI-SINTETASE SYNDROME, ANTI-SCLE-70, ANTI-JO AND RHEUMATOID FACTOR, AMONG OTHERS.

KEY WORDS: ANTIBODIES, CONNECTIVE DISEASE, LUPUS ERYTHEMATOSUS

Introducción

En la primera serie de esta entrega comentamos los diferentes pormenores del examen básico e inicial de las conectivopatías que frecuentemente vemos en dermatología. En esta segunda parte ahondamos más en cuanto a anticuerpos y sus aplicaciones en el diagnóstico, rastreo y monitoreo de estas entidades, recordando siempre que el lupus eritematoso sistémico (LES), es la enfermedad básica o de referencia, ya que en torno a ella se han podido establecer muchas de estas pruebas de laboratorio.

Anticuerpos anti-histonas

Son proteínas estructurales de las células eucarióticas que juegan un importante papel en la división celular, la expresión de genes y el agrupamiento del ADN de las células eucarióticas. Son de pequeño tamaño, están formados por grandes cantidades de aminoácidos como lisina y arginina, y poseen carga positiva. Median en la formación de las células LE; su masa es igual al contenido celular de ADN. Se

conocen varios tipos: H1, H2A, H2B, H3, H4, H5, H6, concentradas mayormente en el nucleosoma.^{66, 67}

Se cree que algunos medicamentos u otras sustancias pueden inducir su formación al unirse a las nucleoproteínas, lo que daría lugar a macromoléculas que a su vez producirían formas inmunogénicas o serían consideradas como sitio de reconocimiento por anticuerpos. Se dice que antígenos tales como los medicamentos se unen al nucleosoma y actúan como macromoléculas y se tornan inmunogénicos o alteran los sitios antigénicos de reconocimiento, o por ser producidos por genes alterados que comparten estructuras similares o identidad inmune semejante; estas respuestas anómalas son traducidas por el nucleoplasma.⁶⁸

Se pueden detectar por doble inmunodifusión, ELISA, inmunoblott, ensayos de extracción/reconstitución. Se encuentran presentes en 24-95% de los casos de LES y evidencian una alta correlación con actividad lúpica, ya que se encuentran relacionadas con los títulos de ANA; en la clínica se refleja en una mayor frecuencia de artropatías, menor grado de enfermedad renal, afección SNC, alopecia, anemia e hipocomplementemia.

Las histonas se encuentran positivas en alrededor de 67-100% de LES inducido por fármacos, entre ellos procaina-

CORRESPONDENCIA:

PO Box 1090, Santo Domingo, República Dominicana.
E-mail: dermatologica@msn.com

mida, hidralazina, quinidina, isoniazida, griseofulvina, metildopa, captopril, enalapril, atenolol, clonidina, minoxidil, clorpromazine, litio, fenitoína, carbamazepina, trimetadiona, etosuxime, propiiltiuracilo, metiluracil, nitrofurantoína, minociclina, D-penicilamina, sulfazalasine, fenilbutazona, clortalidona, hidroclorotiazida, lovastatina, levodopa, alfa-interferón, timolol, psoralenos, estrógenos, etc.⁶⁷

Pueden resultar positivas en cerca de 40% en la AR juvenil; 80% en AR; 32% en síndrome de Felty; también un 20% en la glomerulonefritis, 75% vasculitis + AR, así como 20-67% en los casos de ES, gammapatía monoclonal, cirrosis, SS y neoplasias, entre otros.^{66, 67}

Síndrome antifosfolípido (SAFL)

El diagnóstico de esta entidad viene dado por los hallazgos de clínica y de laboratorio. El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se conoce como un factor de importancia de enfermedad tromboembólica arterial y venosa, ya que en estos pacientes se ha encontrado un alto nivel de anticuerpos antifosfolípidos que a su vez condicionan otros cuadros, como infarto de miocardio, endocarditis, pérdida fetal recurrente y anemia hemolítica, entre otros.^{69, 75}

A través de las cardiolipinas y fosfolípidos (fosfatidilserina), proteínas de carga negativa, se puede hacer su determinación en las denominadas pruebas directas. La presencia de los anticuerpos para el SAFL puede servir como predictor: IgG, de trombosis venosa; IgM, de trombosis arterial.

AL: pérdida fetal

Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos del tipo IgG, IgM e IgA, que se encuentran dirigidos contra complejos aniónicos fosfolípidos y ciertas proteínas en ausencia de fosfolípidos. Por lo general se miden IgG e IgA, pero en ciertos casos sólo se ha podido determinar IgA, por lo que se recomienda realizar la determinación de tres anticuerpos para el diagnóstico apropiado del SAFL o determinar el riesgo de trombosis o pérdida fetal recurrente, y que incluyen anticardiolipina (aCL), glicoproteína anti-Beta 2 (B2-GPI) y recientemente, fosfatidilserina (Aps) (Cuadro VIII).⁷⁶⁻⁷⁹

El grupo de aCL son anticuerpos heterogéneos, IgG, IgM e IgA, que reaccionan con fosfolípidos de carga negativa; un subgrupo de ellos está dirigido contra la cardiolipina y es muy frecuente en LES, así como en pacientes con trombosis arterial y venosa, trombocitopenia y con pérdida fetal recurrente.^{80, 81}

Cerca de 5% de la población normal puede presentar niveles detectables de aCL y otro porcentaje mucho menor

puede evidenciar AL o titulaciones moderadas a altas de aCL,^{80,81} en tanto que pacientes con anticuerpos contra la antifosfatidilserina siempre tendrán AL y titulaciones positivas o elevadas de IgG para aCL o ambos, o bien serán negativos, por lo que siempre se debe indicar aCL y AL cuando se piensa en SAFL (Cuadro VIII).

Resultados bajos positivos de IgG para aCL sin la presencia de AL o IgG para aCL son de significado cuestionable, por lo que se debe tener mucho cuidado con la presencia de IgG o IgM para aCL.^{81,82}

La B2-GPI es un cofactor necesario para la unión del anticuerpo antifosfolípido en inmunoensayo. Debido a la gran cantidad de reacciones biológicas falsas positivas debido a la presencia de cardiolipinas, que producen reacción cruzada, se elimina el anticuerpo antifosfolípido de la fase sólida mediante el uso de la B2-GPI, lo que permite una mayor especificidad del examen.^{78, 79}

El aPS está dirigido contra la fosfatidilserina, que se encuentra en las membranas celulares de los endotelios y plaquetas. Los pacientes con anticuerpos antifosfatidilserinas y cardiolipinas son más propensos a desarrollar las complicaciones del SAFL.⁷⁸

CUADRO VIII

Rangos para titulaciones en síndrome antifosfolípido

Cardiolipina, IgA

<12 APL: negativo
12-15 APL: inconcluso
>15 APL: positivo

IgG Fosfatidilserina

<16 GPS: ausente o no detectado
16-30 GPS: bajo positivo
31-50 GPS: moderadamente positivo
>50 GPS: altamente positivo

IgM Fosfatidilserina

<22 MPS: ausente o no detectado
22-35 MPS: bajo positivo
36-50 MPS: moderadamente positivo
>50 MPS: altamente positivo

IgA Fosfatidilserina

<20 APS: ausente o no detectado
20 APS: positivo

Fuente: Keedy K, Santos M, and Lopez L. *Prevalence of antibodies to anti-phosphatidylserine in autoimmune diseases*. Lupus 1994; 3: 344; Triplett DA. *Assays for the detection of antiphospholipid antibodies*. Lupus 1994; 3: 281-287

APL: unidades IgA antifosfolípidos; GPS: unidades IgG antifosfatidilserina; MPS: unidades IgM antifosfatidilserina; APS: unidades IgA antifosfatidilserina.

Más recientemente se ha encontrado que la presencia de niveles elevados de aPL e hipertensión en el embarazo precisan monitoreo estrecho, ya que existe riesgo elevado de pérdida fetal, parto prematuro y restricción del crecimiento intrauterino.⁸²⁻⁸⁴

Los anticuerpos anticoagulante lúpico (LA) están dirigidos contra complejos o fosfolípidos cargados negativamente, ya sea con B2GPI o protrombina como cofactores. Pueden verse en numerosas enfermedades inmunes además del LES, y deben ser diferenciados de los anticuerpos contra el factor VIII, que también produce diátesis. Se encuentran presentes en 2-4% de la población y su presencia habla a favor de trombosis, ya sea cerebral, venosa profunda, pulmonar u oclusiones arteriales, que acontece en 5-20%, así como pérdida fetal recurrente, parto pretérmino y preeclampsia con insuficiencia fetal, trombocitopenia y alteraciones neurológicas.^{79, 80}

Su determinación se hace de forma indirecta, por lo que no hay 100% especificidad o sensibilidad, ya que no existe una prueba específica para el LA. Los criterios incluyen uno o más exámenes en que la coagulación dependiente de fosfolípidos esté prolongada, la presencia de un inhibidor y que dicho agente pueda ser demostrado al mezclar varios plasmas; y finalmente, el inhibidor o AL debe estar dirigido en contra de los fosfolípidos, no de ningún factor de coagulación.^{77, 82}

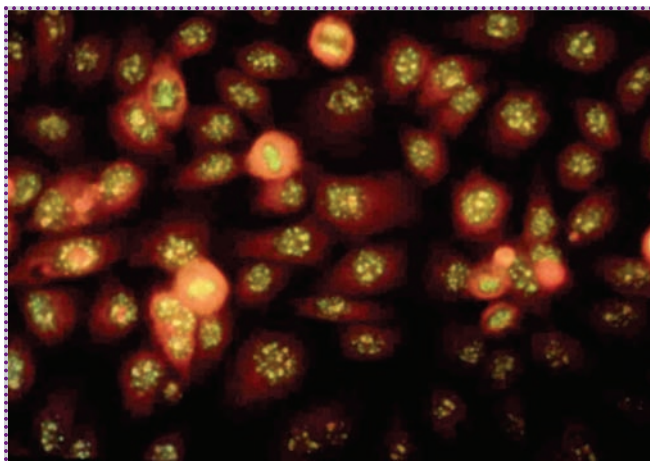
Estos exámenes incluyen el Tiempo Parcial Tromboplastina activada, Tiempo de coagulación de Kaolín y el Tiempo diluido del veneno de víbora de Russel, aPTT, dRVTT, TTI, Tiempo de dextrina, etc. Sin embargo, son caros y sólo están disponibles en ciertas áreas.⁷⁸

Se precisan valores moderados-altos, IgG > 80, IgM > 50 para hablar de actividad de la enfermedad y que esos valores se mantengan positivos al menos en un intervalo de ocho semanas en más de una ocasión para detectar la seroconversión.^{71, 72, 82}

Es muy importante tomar en cuenta la presencia de infección asociada por VIH, que puede en muchos casos alterar el curso de la enfermedad debido a que la presencia del aCL se debe tanto al síndrome en sí (dependiente de B2-GPI9, como de origen infeccioso, independiente del B2-GPI), así como con diversos anticuerpos dirigidos contra la fosfatidilserina y menor cantidad de anticuerpos contra la protrombina.^{85, 86}

Vasculitis-anticuerpos antineutrófilos. C-anca & P-anca

Son anticuerpos dirigidos contra el citoplasma de los neutrófilos y monocitos dirigidos contra las lisozimas, particularmente la proteinasa 3, proteasa serina y las mieloperóxidas



Anticuerpos antinucleares. Patrón moteado.

(MOP). Su mayor uso ha sido en la granulomatosis de Wegener y la poliangeítis microscópica y en las que antiguamente se denominaban vasculitis esenciales o primarias.

Fueron descritos en 1984 por May *et al.*, quienes sugirieron que podían ser el examen de diagnóstico de las vasculitis sistémicas, y todavía queda en discusión si son los iniciadores de la vasculitis o son simples marcadores. En cerca del 96% son predictores de vasculitis sistémica.⁸⁷

Su determinación se hace por medio de la inmunofluorescencia indirecta y ELISA, pero su sensibilidad disminuye con los diferentes estadios o inactivación de la enfermedad, en particular por el uso de esteroides, por lo que pueden servir para monitorear la enfermedad; existen tres patrones descritos.⁸⁸⁻⁹⁴ Esta prueba se realiza en neutrófilos embebidos en formalina, en los que se apreciará el patrón de tinción, variable según la patología.⁸⁷⁻⁹¹

C-ANCA → Citoplasmático. Específicos para la granulomatosis de Wegener, también útiles en periarteritis nodosa, enfermedad de Church-Strauss, poliangeítis microscópica, vasculitis leucocitoclástica cutánea, síndromes de superposición de vasculitis. El patrón correspondería a tinción del citoplasma, lo que indica que los anticuerpos están dirigidos contra los antígenos contenidos en éste, como la proteinasa 3 (85-90%), proteína catiónica microbiana 57 y otros (10-15%).^{90, 91}

P-ANCA → Perinuclear. Generalmente se une a la MPO y en menor proporción a otros gránulos enzimáticos. Es patrón típico de la glomerulonefritis. Este patrón de distribución perinuclear corresponde a la afinidad por la MPO 90%, en tanto que catapepsina G, elastasa, lactoferrina y otros gránulos en cerca del 10%. Se observa mayormente en glomerulonefritis crescética.⁹¹⁻⁹⁴

ANCA atípico → Se considera de antígenos no definidos, también denominado very perinuclear o muy perinuclear, sus antígenos no están muy definidos.⁹⁵

Anticuerpos antiendoteliales → Se han reportado positivos en la granulomatosis de Wegener, poliarteritis microscópica nodosa, enfermedad de Kawasaki, LES, ES, enfermedad de Behçet, enfermedad de rechazo trasplante, nefropatía por IgA, síndrome urémico hemolítico, púrpura trombótica trombocitopénica, preclampsia.⁹⁰ Debido a que estos anticuerpos contra el endotelio se encuentran en nume-

rosas entidades, todavía no está muy claro su rol patogénico.

Al igual que en otras patologías con depósitos de inmunocomplejos, éstos precipitan en las paredes de los vasos, lo que lleva a inflamación y permeabilidad vascular incrementada, a la vez que hay activación del complemento que actúa como quimiotaxis. Existen estudios en que cualquiera de estos dos patrones positivos, C o P, pueden predecir cualquier vasculitis sistémica en cerca de 96%, en tanto que sus resultados negativos excluyen enfermedad en cerca de 93%; incluso, estos anticuerpos pueden servir para el seguimiento y evolución de la enfermedad (Cuadro IX).⁹⁶

Se pueden acompañar de Factor Reumatoide (+), hipocomplementemia, elevación de la proteína C reactiva, eritrosedimentación elevada y complejos inmunes circulantes, así como marcada neutrofilia; en 10-30% de los pacientes puede haber positividad para el antígeno de superficie de la Hepatitis B.⁹⁶

La inmunofluorescencia puede mostrar depósitos de IgM, IgG, IgA en los vasos sanguíneos y que se ha considerado como el método de rastreo por excelencia de las vasculitis, recordando que en las vasculitis leucocitoclásticas de piel el patrón a veces es de tipo heterogéneo.^{96, 98}

Anticuerpos en dermatomiositis

Existe ANA, realizado con sustrato de células Hep-2, positivo en 60-80%. En esta patología, los antígenos a los que están dirigidos los anticuerpos se encuentran tanto en el núcleo como en el citoplasma y cada uno de éstos posee

CUADRO IX
ANCA en síndromes vasculíticos

Enfermedad o síndrome	Aprox % Pos ANCA	Aprox % de pacientes	
	(patrones combinados)	Patrón C	Patrón P
Granulomatosis de Wegener	85-92	85-90	2-5
- Activa generalizada	60-67	85-90	2-5
- Formas limitadas - Inactiva	30-35	85-90	2-5
Glomerulonefritis idiopática crescética	80	Algunos*	mayoría*
Poliarteritis nodosa	50	86	14
Churg-Strauss	50	80	20
LES	<10	0	> 90
Artritis reumatoide	<5	0	> 90
Síndrome de Sjögren	25	0	> 90

Fuente: Modificado de Goeken J.A. *Antineutrophil cytoplasmatic and antiendothelial cell antibodies: new mechanisms for vasculitis*. Curr Opin Dermatol, 1995; 2: 75-82.

valor diagnóstico y pronóstico. Existe separación de los anticuerpos de dermatomiositis (DM), y la polimiositis (PM), para diferenciarlos de aquéllos que no son específicos de la miositis; dentro del grupo de miositis, los anticuerpos más comunes son los que están dirigidos a los aminoácidos de las sintetasas del ARN-t, que son enzimas citoplasmáticas que intervienen con varios aminoácidos y el ARN-t, de modo que son convertidos en polipéptidos y es lo que se denomina síndrome antisintetasa (SS) y anticuerpos antisintetasa (AA).^{99, 100}

Dentro de este grupo se encuentran dos tipos de anticuerpos, a saber:

- **Alta Especificidad.** → 56kDa, Jo-I (20-30%), Mi-2, SRP, Pl-7, Pl-12, OJ, EJ, Fer, Mas, KJ.
- **Baja Especificidad** → Se encuentran otros anticuerpos, vistos también en otras enfermedades, como el Anti-Ro-SS-A, U1RNP, PM-Scl, Ku, U2RNP, etcétera (Cuadro X).^{43, 46, 49, 101}

En los pacientes con AA es más frecuente la enfermedad pulmonar intersticial, poliarteritis, fenómeno de Raynaud y respuesta incompleta a la terapia. Aquéllos que son positivos para el Anti-Jo-I tienen menor frecuencia de manifestaciones cutáneas de la DM, que se ven en presencia del anticuerpo Anti-EJ. Algunas características clínicas, tales como fiebre, enfermedad intersticial pulmonar, poliarteritis, fenómeno de Raynaud y respuesta incompleta o alterada a la terapia, son más comunes en pacientes positivos a estos anticuerpos.^{101, 103}

CUADRO X

Autoanticuerpos de dermatomiositis polimiositis

Nombre	Frecuencia	Especificidad	Asociación clínica
Alta especificidad			
56kDa	85%	Proteína nuclear 56kDa	SAS
Jo-1	20%	Histidil ARN-t sintetasa	Signo Shawl, excesivo crecimiento cuticular.
Mi-2	8%	Proteína nuclear	DM/PM fulminante, afección cardíaca
SRP	4%	Recepto partícula**	SAS
PL-7	3%	Teonil ARN-t sintetasa	SAS
PL-12	3%	Alanil ARN-t sintetasa	SAS
OJ	Raro	Isoleucil ARN-t sintetasa	SAS
EJ	Raro	Glicil.ARN-t sintetasa	SAS, numerosos cambios cutáneos
Fer	Raro	Elongación factor 1a	
Mas	Raro	ARN pequeño	
KJ	Raro	Factor translación	
Baja especificidad			
U1RNP	12%	Ribonucleoproteína	Superposición conectivopatía
Ro(SS-A)	10%	Ribonucleoproteína	Superposición ES, LEC, LES
PM-Scl	8%	Proteínas nucleares	Superposición ES
Ku	8%	Proteína unión ADN	Superposición ES
U2RNP	1%	Ribonucleoproteínas	Superposición ES

Fuente: Targof IN. *Dermatomyositis and polymyositis*. Curr Probl Dermatol, 1991; 3: 131.

* DM: dermatomiositis; PM: polimiositis; LES: lupus eritematoso sistémico, ES: LEC: lupus eritematoso cutáneo; ES: esclerodermia sistémica; SAS: síndrome anti-sintetasa.

El **anti-SRP** es responsable de la formación de nuevos polipéptidos desde el citoplasma hacia el retículo endoplásmico; ocurren en 5% y son más comunes en aquellos pacientes con formas muy resistentes y severas al tratamiento, afección cardíaca y pocas manifestaciones en piel.

El **anti-Mi-2** se ve exclusivamente en los pacientes de DM con una frecuencia de hasta 20%, presente en 5-10% en casos de DM/PM. Se ha reportado que los signos de Shawl y los cuticulares son prominentes en la presencia de este anticuerpo.

El **56 kDa** se ha encontrado en cerca de 80% y es más frecuente en la DM.¹⁰²

Otro antígeno citoplasmático vinculado con la respuesta autoinmune es el **SRP** (Partícula de Señal de Reconocimiento), responsable de formar nuevos polipéptidos desde el citoplasma hasta el retículo endoplásmico. Ocurre en cerca de 5% de la PM y es más común en pacientes con inicio seve-

ro de la enfermedad y mala respuesta a la terapia, en particular con afección cardíaca y raras manifestaciones de piel.^{103, 104}

Estos pacientes se pueden acompañar de factor reumatoide en 20%, más frecuente en los casos de superposición; eritrosedimentación elevada, que no siempre se correlaciona con la actividad de la enfermedad; otros factores como neopterin y el factor VIII (von Willebrandt) se correlacionan con la actividad de la enfermedad en la DM juvenil. 60-80% de los pacientes tienen patrones de ANA por IF.¹⁰⁴

Aanti-Jo-1

Anticuerpo del grupo de la DM/PM, cuya tinción citoplasmática en las células Hep-2 indica anticuerpos contra la histidina sintetasa del ARN-t (Jo-1). Se encuentra en 30-50% de los casos de PM/DM, siendo más común en PM que en DM;¹⁰⁵ está presente en 18-36% de los pacientes que reúnen criterios para miositis o miositis asociada a enfermedad

reumática y en casi todos los pacientes con enfermedad pulmonar, y aunque existen reportes de sus titulaciones y la actividad de la enfermedad, se precisan más estudios.^{106, 108}

Anticuerpos en esclerodermia

Anti-Scl-70

Los pacientes con esclerodermia presentan por lo general un patrón moteado en el ANA, con posible tinción de tipo nucleolar (54%) o bien anticentrómera (10-30%).

Los anticuerpos de esta enfermedad pertenecen al grupo de los ENA. Se pueden detectar por IF, ELISA, inmunodifusión. Son anticuerpos anticentrómera presentes en 12-43% de los casos; estos pacientes poseen un mejor pronóstico, con menor afección de la piel y el riñón, y están mayormente asociados al CREST, así como la cirrosis biliar.^{27, 102, 108}

Anti-Scl-70 es específico para la esclerodermia sistémica y se comporta con patrón nuclear de inmunofluorescencia difuso, moteado, presente en 20-60% en esclerodermia y sólo en 5% en SS o miositis; también se conoce como anti-topoisomerasa I o Anti-Topo I.^{110, 111}

Está asociado a afección cutánea difusa, esclerosis distal, afección interna (corazón y pulmón). Pacientes con fenómeno de Raynaud y anti-Topo I y anticentrómera poseen un riesgo elevado de enfermedad sistémica.

El Anti-Scl-70 se encuentra en íntima relación con U1RNP, en particular en los casos asociados a EMTC, en tanto que los casos de CREST están asociados a patrón de IF tipo anticentrómera.¹¹⁰

Antinucleolar

U3RNP (fibrilarina), TH-RNP, polimerasa ARN I, II, III; Pm-Scl, están asociados a síndrome de superposición poli-miositis/esclerodermia), así como afección cutánea difusa, esclerosis distal, afección interna (corazón y pulmón).¹¹¹

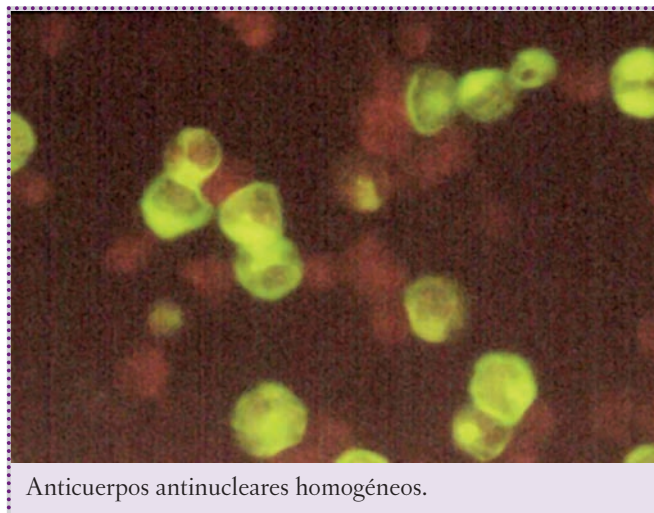
Se considera como un axioma que la asociación anticentrómera y topoisomerasa=esclerodermia sistémica.

70% de los pacientes muestran eritrosedimentación elevada, 95% poseen ANA de patrón moteado. Algunos pacientes con ES pueden presentar anticentriolo y antilaminina.

Es importante realizar la determinación de anticuerpos contra mitocondrias y antitiroides, máxime si se sospecha de afección de este órgano.^{112, 113}

Factor Reumatoide (FR)

Aunque es un examen destinado para el diagnóstico de la AR, también se emplea con frecuencia en las collagenopatías que



Anticuerpos antinucleares homogéneos.

interesan al dermatólogo. Consiste en una serie heterogénea de anticuerpos, IgM, dirigidos a la porción cristalizante de la IgG. Su detección se hace por ELISA, radioinmunodifusión, aglutinación o nefelometría.^{2, 4, 15, 27, 114}

Se encuentra positivo en un 80% de los pacientes con AR, así como en SS y en menor grado, 15-35% en LES, ES con rangos entre 20-30%, PM/DM 78%, vasculitis 15%, crioglobulinemia 40-100%, EMTC 50-60%, en tanto que se ha visto en 100% de los casos de LES inducido por fármacos;^{115, 116} también en condiciones no reumáticas como envejecientes sanos, 5-10% en bajos títulos, sarcoidosis, endocarditis bacteriana, hepatopatías, neumopatías, infecciones virales como influenza, paperas y rubéola, parasitosis, silicosis, asbestosis, cirrosis biliar primaria, malignidades como leucemia y cáncer de colon;¹¹⁶ cabe destacar que los tratamientos a la larga hacen que estos títulos se tornen negativos.

En cuanto a LES existen opiniones muy variadas. Hay quienes expresan que la presencia de un FR brinda efectos protectores al competir con antígenos que se unen a los complejos inmunes y que resulta, por ende, más eficiente para el sistema macrófago-fagocitario remover de la circulación.¹¹⁷ Además, el FR bloquea la unión con C3 y su formación a C3b, de modo que no puede reaccionar con su receptor en los glomérulos.¹¹⁸

Otros, por el contrario, opinan que la presencia de un FR positivo aumenta el daño tisular y agrava las reacciones inflamatorias y puede inducir a trombosis y hemorragia.¹¹⁹

Algunos estudios han notado que en LES con FR negativo y presencia de crioglobulinas hay mayor lesión renal, en tanto que su positividad conlleva un curso más crónico y benigno y está asociado a una mayor prevalencia de erup-

ción discoide, síndrome seco y menor nefropatía e incluso, menor riesgo de hipertensión pulmonar, mientras que otros lo desmienten.^{118, 119}

Otros anticuerpos menos conocidos

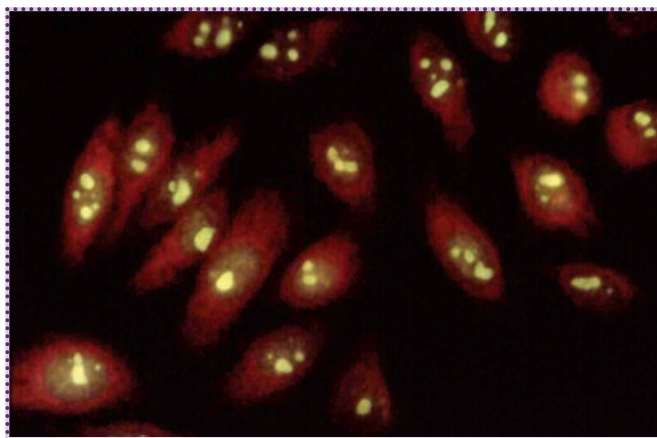
Anticuerpos antiqueratina, antifactor perinuclear y antifilagrina

Estos anticuerpos, IgG, se emplean especialmente en aquellos casos de AR seronegativas y que pueden acompañar otros cuadros de enfermedades de la colágena. Son altamente específicas, 95% para AR, la intensidad de sus títulos se correlaciona con la enfermedad y pueden estar presentes en el inicio clínico de la misma. Los anticuerpos para filagrina y factor perinuclear son similares a la antiqueratina. Se detectan por inmunofluorescencia en esófago de rata, con patrón de tinción lineal en las capas superficiales.^{120, 122}

Anticuerpos contra antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA), ribosomales, mitocondriales (AMA)

Su presencia se detecta a través de inmunofluorescencia y corresponden a patrones vistos durante el ANA rutinario, y sólo pueden ser interpretados por un inmunotecnólogo experimentado. Por lo general, para su confirmación se emplea el sustrato de células Hep-2.^{123, 124}

El PCNA es una proteína intranuclear ácida 36 Kd que se acumula durante la fase G1 del ciclo celular y es más abundante durante la fase S; recientemente se determinó su secuencia de ADN, es un marcador ideal para proliferación celular y se detecta en 3-5% de los pacientes con LES; es muy específico para esta enfermedad y presencia de glomerulonefritis difusa.¹²⁴



Anticuerpos antinucleares nucleolar.

Los anticuerpos antirribosomales antirribosoma P no son específicos de ningún órgano; su positividad varía del 1-50% debido a los diferentes métodos¹²⁵ y a la caracterización incompleta del antígeno ribosomal; el antirribosoma P (fosfoproteico) se ha visto mayormente en LES, particularmente durante la actividad de la enfermedad, asociado a diferentes antígenos y también se ha asociado a AR, ES, SS, EMTc y DM; los exámenes de inmunodifusión e inmunofluorescencia muestran resultados positivos, en tanto que el ELISA puede resultar negativo.¹²⁶ Recientemente se ha asociado este antígeno con la psicosis lúpica y con el C1q con enfermedad renal.¹²⁷

La presencia de este antígeno P se ve asociada a una mayor intensidad de las erupciones discordes, fotosensibilidad y úlceras orales, así como depresión.¹²⁸

Los anticuerpos antimitocondriales (AMA), aunque han sido ampliamente empleados en otras condiciones, se podrán ver en diferentes situaciones como cirrosis biliar, ES, CREST; se determinan por inmunofluorescencia indirecta.¹²⁹

Anti-Ku, Anti-U3NP, Anti-PM-Scl y Anti-Mi-2

Este grupo de anticuerpos se emplea en la ES y sus síndromes de superposición con DM/PM. Pertenecen al mismo grupo de las URNP; el anti-U3RNP acontece en 5% de la enfermedad difusa cutánea y puede acompañarse de hipertensión pulmonar, en tanto que el anti-Ku es visto en tan sólo 2% de los pacientes con superposición de ES/PM y otras conectivopatías, donde predominan el fenómeno de Raynaud, la afección articular y muscular y se detecta en asociación con el Ant-Ro-SSA.^{129, 130}

El anti-PM-Scl está presente en 5% de los pacientes con ES y sirve de diagnóstico en conjunción con el anti-Mi-2, positivo en cerca de 10%, y se especula sobre su papel en la etiopatogenia de la miositis inflamatoria idiopática, PM/DM; pueden estar relacionados con la neumonitis intersticial.^{131, 132}

Conclusiones

Como se puede apreciar, los anticuerpos son numerosos y variables de acuerdo con el tipo de enfermedad, su actividad, asociación con otras entidades inmunes o no, tratamiento, entre otros factores. Lo más importante es que el médico tratante, con base en la clínica presente, sepa cuáles exámenes indicar de inicio y que pueden ser básicos, como biometría hemática, eritrosedimentación, ANA, anti-ADN y posteriormente incluir otros perfiles, de acuerdo con los hallazgos (Cuadro XI).

No siempre es aconsejable indicar todo un perfil completo de inicio, que en muchos casos es muy costoso, a la vez que se mal emplean estos exámenes; de hecho, nuestras pautas iniciales nos servirán de guía para continuar, en particular cuando nuestro paciente no reúne criterios definidos dentro de las collagenopatías (Cuadro XII).

En todo caso, siempre deben predominar los criterios clínicos, partir de lo general a lo particular, recordando que deberemos en muchos casos repetir estos exámenes de forma rutinaria, ya que nos servirán para el adecuado seguimiento de nuestros pacientes.

CUADRO XI

Resumen autoanticuerpos detectados en pacientes afectados por collagenopatía

Autoanticuerpo	Enfermedad (%)	Comentario
ANA	LES (99%), LE inducido Medicamentos (100%), otras collagenopatías	Sensible, pero no específico para collagenopatía, baja correlación con actividad
Anti-ds-ADN	LES (60%)	Específico, pero no sensible para LES, correlación actividad lúpica y nefritis
Anti-ss-ADN	Infrecuente	No específico y de poca utilidad clínica
Anti-Histona	LES inducido medicamentos (90%) LES (50%)	Sensible, pero no específico para LE medicamentos
Anti-Sm	LES (20-30%)	Específico, pero no sensible para LES, correlación actividad lúpica, vasculitis, daño SNC
Anti-Ro (anti-SS-A)	Síndrome de Sjögren (75%), LES (40%)	Asociado con fotosensibilidad, enfermedad pulmonar, linfopenia en LES
Anti-La (anti-SS-B)	Síndrome de Sjögren (40%), LES (10-15%)	Asociado con LES inicio tardío, secundario a síndrome de Sjögren y lupus neonatal
Anti-ribosoma	LES (10-20%)	Muy específico, pero no sensible para LES, asociado con psicosis lúpica
Anti-U1 snRNP	EMTC (100%), LES (30-40%)	Específico, pero no sensible para LES, específico EMTC, asociado ES
Anti-centrómera	Esclerodermia (22-36%)	Asociado con CREST y fenómeno de Raynaud
Anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70)	Esclerodermia (22-40%)	Muy específico, pero no sensible para esclerodermia
Anti-Jo1	PM/DM (30%)	Asociado con fibrosis pulmonar y fenómeno Raynaud
C-ANCA	Granulomatosis de Wegener (>90%)	Muy específico y sensible para Wegener, correlación con actividad de la enfermedad
P-ANCA	Granulomatosis de Wegener (10%), Poliangeitis, microscópica, glomerulopatías, nefritis	Sensibilidad y especificidad muy baja en Granulomatosis Wegener
FR	Artritis reumatoide (80%), otras colágenopatías	Sensible, pero no específico para AR; correlación con pronóstico de severidad de enfermedad, no actividad

CUADRO XII

Anticuerpos – significado diagnóstico

Anticuerpo	Antígeno	Patrón if ANA	Enfermedad asociada/ prevalencia	Examen a pedir
Anticardiolipina	Cardiolipina (fosfolípido músculo cardíaco)	No detectado rutinario	LES, $\pm 60\%$, pérdida fetal; colagenopatías infecciones	Anticardiolipinas
Anticoagulante lúpico	Complejo activador coagulación fosfolipídico	No se detecta	LES 5-10%	Test inhibidor anticoagulante lúpico, anticardiolipinas
Anticentriolo				
Anticentrómera	Cinetocore del cromosoma	Centrómera (identificado en células HEp-2; puede ser negativo en tejido)	ES (CREST): 50-60%, ES (difusa): 5-10%	ANA o anticentrómera
Anti-DNA	Doble cadena ADN (nativo)	Homogéneo o anillo, cualquier patrón acontece	LES, particularmente con glomerulonefritis (50-70%)	ADN-uniión, IF <i>Critidia</i>
Antihistona	Proteínas básicas unidas ADN	Homogéneo o anillo	LE medicamentos, 95-100%; LES: 30%; AR: 15-20%	Antihistonas
Anti Jo-1	Proteína (Sintetasa histidina tARN)	Moteado o no detectado	PM $\pm 30\%$; PM/DM	Anti-Jo-1
Antimembrana nuclear				
Antinucleolar	Antígenos nucleolares	Nucleolar	ES difusa: 30-50%, ES (CREST): 5-30%; LES	ANA
Anti-PCNA	Antígeno nuclear proliferación celular	PCNA (Células HEp-2, no detectado en tejido)	LES 5-10%	ANA
Anti-RNP (nRNP, U1RNP)	Proteína ácida, U1-Ribonucleoproteína (extractable)	Moteado	EMTC (altos títulos): 95-100%; ES (difusa): 5-20%; LES: 25-40%	Perfil anti-ENA
Anti-Sm	Nucleoproteína ácida, antígeno Smith (extractable)	Moteado	LES 25-30%	Perfil anti-ENA
Anti-Scl-70	Proteína básica, no-histona, ADN-topoisomerasa	Moteado o no detectado	ES (difusa): 20-25%; ES (CREST): 5-10%	Anti-Scl-70
Anti-SSA (Ro)	Proteína ácida	No detectada en tejido, frecuente (+) células Hep-2	SS primario: $\pm 70\%$; LES ANA negativo y otras formas de lupus: 30-40%; SS+AR: $\pm 10\%$	Anti-Ro-SSA o Anti-ENA
Anti-SSB (La) (Ha)	Proteína ácida (extractable)	Moteado	SS primario: +30-60%; SS-LES: $\pm 70\%$; SS-AR: $\pm 3\%$; SS-SS: $\pm 40\%$; LES: 10-20%	Perfil anti-ENA

Fuente: Modificado de PJ Madison. *Rheumatic diseases associated with antinuclear antibodies*. Rheum Dis 2001; 6: 1-6

AR: artritis reumatoide; CREST: calcinosis, fenómeno Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia, telangiectasia; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; ES: esclerodermia sistémica; PM/DM: polimiositis/dermatomiositis; LES: lupus eritematoso sistémico; SS: síndrome de Sjögren.

BIBLIOGRAFÍA

67. Burlingame RW. *The clinical utility of antibistone antibodies*. Clin Lab Med 1997; 17: 367-378
68. Kalden JR, Gay S. *Retroviruses and autoimmune rheumatic induction. The role of the immune response to microbial pathogens*. Arthritis Rheum 1995; 38: 458-476
69. Wilson W, Gharavi AE, Koike T, Lochsin MD, Branch DW, Piette JC et al. *International consensus statement on preliminary classification criteria from definitive antiphospholipid syndrome*. Arthritis Rheum 1999; 42: 1309-1311.
70. Cerón AL, Loubies MR, Correa GH. *Manifestaciones cutáneas del síndrome anticuerpo antifosfolípido*. Rev Chil Dermatol 2000; 16 (3): 192-196
71. Barraza S, Estrella V, Leroux MB, Detarsio G, Taborda M, Bergero A. *Síndrome anticuerpo antifosfolípido. ¿Cómo llegamos a su diagnóstico?* Dermatol Argent 2000; 5: 342-349
72. Leroux MB, Barraza S, Estrella V, Bearzotti M. *Síndrome anticuerpo antifosfolípido*. Arch Argen 2000; 50: 109-115
73. Marini M, Rossi G, Magariños G. *Síndrome antifosfolípido: presentación de un caso y actualización del tema*. Med Cut Iber Lat Am, 2002; 30: (3): 111-115
74. Gibson GE, Su W, Pittelkow MR. *Antiphospholipid syndrome and the skin*. J Am Acad Dermatol, 1997; 36: 970-982
75. Nahass GT. *Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome*. JM Acad Dermatol 1997; 36: 149-168
76. Robson KJ, Piette WW. "The presentation and differential diagnosis of cutaneous vascular occlusion syndromes". In: James WD, Cockerell CB, Dzubow LM, Paller AS, Yancey KB (eds). *Advances in dermatology*. Mosby, St. Louis, 2000: 153-182
77. Brandt J et al. *Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: An update on behalf of the subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH*. Thromb Haemost 1995; 74: 1185-1190
78. Colman R et al. *Hemostasis and thrombosis: Basic principles and clinical practice*. JB Lippincott Co., 3rd ed., Philadelphia 1994: 894-896
79. Cowchock FS, Smith JB, and Gocial B. *Antibodies to phospholipids and nuclear antigens in patients with repeated abortions*. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 1002-1010
80. Roussev RG, Kaider BD, Price DE, Coulam CB. *Laboratory evaluation of women experiencing reproductive failure*. Am J Reprod Immunol 1996; 35: 415-420
81. Purvis MT, Kaider BD, Roussev RG, Coulam CB. *Antinuclear antibody prevalence in patients with reproductive failure*. Am J Reprod Immunol 1996; 35: 463
82. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. *Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: A prospective study of 103 pregnancies*. Human Reprod 2000; 13: 2345-2350
83. Kaider BD, Coulam CB, Roussev RG. *Murine embryos as a direct target for some human autoantibodies in vitro*. Hum Reprod 1999; 10: 2556-2561
84. Coulam CB. *The role of antiphospholipid antibodies in reproduction: Questions answered and raised at the 18th Annual Meeting of the American Society of Reproductive Immunology*. Am J Reprod Immunol 1999; 41: 1-4
85. Reveille JD. *The changing spectrum of rheumatic disease in human immunodeficiency virus infection*. Semin Arthritis Rheum 2000; 30: 147-166
86. Berman A, Espinoza LR, Díaz JD et al. *Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection*. Am J Med 1988; 85: 59-64
87. Piette A. "Primary systemic vasculitis". In: Sontheimer R, Provost T, (eds). *Cutaneous manifestations of rheumatic diseases*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1996: 183
88. Goeken JA. *Antineutrophil cytoplasmic antibody: A useful serological marker for vasculitis*. J Clin Immunol 1991; 11: 161
90. Gibson LE, Specks U, Homburger H. *Clinical utility of ANCA tests for the dermatologist*. Intl J Dermatol 2003; 42 (11): 859-869
91. Goeken JA. *Antineutrophil cytoplasmic and antineutrophil cell antibodies: New mechanisms for vasculitis*. Curr Opin Dermatol 1995; 2: 75-82
92. Specks U and Homburger HA. *Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*. Mayo Clin Proc 1994; 69: 1197-1198
93. Jennette JC, Falk RJ. *The coming of age of specific testing for anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies*. Mayo Clin Proc 1994; 69: 908-910
94. Gross WL, Schmitt WH, Csernok E. *ANCA and associated diseases: Immunodiagnostic and pathogenetic aspects*. Clin Exp Immunol 1993; 91: 1-12
95. Gal AA et al. *The clinical and pathological spectrum of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-related pulmonary disease. A comparison between perinuclear and cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic autoantibodies*. Arch Pathol Lab Med 1994; 118:1209-1214
96. Cohen TJ et al. *Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titer*. The Lancet 1990; 336: 709-711
97. De Remee RA et al. *Lesions of the respiratory tract associated with the finding of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with a perinuclear staining pattern*. Mayo Clin Proc 1994; 69: 819-824
98. Jennette JC, Truttel R, Falk RJ. *The clinical, serologic and immunohistologic heterogeneity of cutaneous leukoclastic angiitis*. Adv Exp Med Biol 1993; 536: 323-326
99. Targoff IN. *Humoral immunity in polymyositis/dermatomyositis (Review)*. J Invest Dermatol 1993; 100: 1163-1170
100. Targoff IN. *Dermatomyositis and polymyositis*. Curr Probl Dermatol 1991; 3: 130-135
101. Targoff IN. *Laboratory manifestations of polymyositis and dermatomyositis*. Clin Dermatol 1988; 6: 60-79
102. Arad-Dann H, Isenberg D, Ovadia E. *Autoantibodies against a nuclear 56-kDa protein: A marker for inflammatory muscle disease*. J Autoimmun 1989; 2: 875-880
103. Sontheimer RD, McCauliffe DP, Zappi E, Targoff I. *Antinuclear antibodies: clinic correlations and biologic significance (Review)*. Adv Dermatol 1992; 7: 3
104. Love LA et al. *A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: Myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient group*. Medicine 1991; 70:360-74.
105. Bernstein R et al. *Anti-Jo-1 antibody: a marker for myositis with interstitial lung disease*. Br Med J 1984; 289: 151
106. Yoshida S et al. *The precipitating antibody to an acidic nuclear protein antigen, the Jo-1, in connective tissue diseases: A marker for a subset of polymyositis with interstitial pulmonary fibrosis*. Arthritis and Rheum 1983; 26: 604
107. Vázquez-Abad D, Rothfield NF. *Sensitivity and specificity of Anti-Jo-1 antibodies in autoimmune diseases with myositis*. Arthritis Rheum 1996; 39: 292-296
108. Nishikal M, Ohya K, Kosaka M, Akiya K, Tojo T. *Anti-Jo-1 antibodies in polymyositis: evaluation by ELISA using recombinant fusion protein Jo-1 as antigen*. Br J Rheumatol, 1998; 37: 357-361
109. Takehara K et al. *Antinuclear antibodies in the relatives of patients with systemic sclerosis*. Br J Dermatol 1985; 112: 23110. Kipnis RJ et al. *The analysis of antinuclear and antinuclear autoantibodies of scleroderma by radioimmunoprecipitation assays*. Arthritis Rheum 1990; 33: 1431-1437
111. Jarzabek-Chorzeiska M et al. *Scl-70 antibody: a specific marker of systemic sclerosis*. Br J Dermatol 1986; 115: 393-401
112. Reimer G. *Autoantibodies against nuclear, nucleolar, and mitochondrial antigens in systemic sclerosis (scleroderma)*. Rheum Dis Clin North Am 1990; 16: 169-183
113. Kuwana M, Pandey JP, Silver RM, Kawakami Y, Kaburaki J. *HLA Class II Alleles in Systemic Sclerosis Patients with Anti-RNA Polymerase I/III Antibody: Associations with Subunit reactivities*. J Rheumatol 2003; 30: 2392-2397

114. Koopman WJ et al. Rheumatoid factor and human disease. Clin Immunol News 1990; 10: 137-141
115. Eichenfield AH, Athreya BH, Doughty RA, Cebul RD. Utility of rheumatoid factor in the diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatrics 1986; 78: 480-484
116. Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: An analysis of clinical utility. Am J Med 1991; 91: 528-534
117. Miyazaki M, Rndoh M, Juga T, Yabno N, Kuramoto T, Matsumoto Y et al. Rheumatoid factor and glomerulonephritis. Clin Exp Immunol 1990; 81: 250-255
118. Howard T, Iannore M, Burge J, Davis J. Rheumatoid factor, cryoglobulins, anti-DNA and renal disease in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1991; 18: 826-830
119. Cervera R, Khamashta A, Font T, Sebastián G, Gil A et al. Systemic lupus erythematosus: clinic and immunological matters of disease expression in a cohort of 1000 patients. Medicine 1991; 72: 113-124
120. Imanaka H, Takei S, Hokonohara M. Diagnostic value of anti-keratin antibodies in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Japanese Journal of Rheumatology 1993; 4 (4): 217-290
121. Schellekens GA, De Jong BA, Van der Hoogen FHJ, Van de Putte LA, Venrooij WJ. Citrulline is an Essential Constituent of Antigenic Determinants Recognized by Rheumatoid Arthritis-specific Autoantibodies. J Clin Invest 1998; 101 (1): 273-281
122. Bas S, Perneger TV, Siets M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. Rheumatology 2002; 41: 809-814
123. Bravo R, Frank R et al. Cyclin/PCNA is the auxiliary protein of DNA polymerase. Nature 1987; 326: 551
124. Asero R, Origgi L, Crespi S et al. Autoantibody to proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in SLE: A clinical and serological study. Clin Exp Rheumatol 1987; 5: 241-246
125. Elkon KB, Bonfa E, Weissbach H, Broth N. Anti-ribosomal antibodies in SLE, infection, and following deliberate immunisation. Advances Exp Med Biol 1994; 347: 81-92
126. Takeda I, Rayna K, Mavafagh F, Wolfson-Reichlin M, Reichlin M. Dual binding capabilities of anti-double-stranded DNA antibodies and anti-ribosomal phosphoprotein (P) antibodies. Lupus 2001; 10 (12): 857-865
127. Reichlin M, Wolfson-Reichlin M. Correlations of anti-dsDNA and anti-ribosomal P autoantibodies with lupus nephritis. Clin Immunol 2003; 108: 69-72
128. Sun KH, Tang SJ, Lin ML, Wang YS, Wang GH, Liu WT. Monoclonal antibodies against human ribosomal P proteins penetrate into living cells and cause apoptosis of Jurkat T cells in culture. Rheumatol 2001; 40: 750-756
129. Bunn CC, Denton CP, Shi-Wen X, Knight C, Black CM. Anti-RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis. Br J Rheumatol 1998; 37: 15-20
130. Franceschini F, Cavazzana I, Generali D, Quinzanini M, Viardi L, Ghirardello A, Doria A, Cattaneo R. Anti-Ku Antibodies in Connective Tissue Diseases: Clinical and Serological Evaluation of 14 Patients. J Rheumatol 2002; 29: 1393-1397
131. Targoff I. Idiopathic Inflammatory Myopathy: Autoantibody Update. Curr Rheumatol Rep 2002; 4: 434-441
132. Brouwer R, Vree Egberts W, Hengstman G, Raijmakers R, Van Engelen R, Seelig H, Renz M, Mierau M, Genth E, Pruijn G, Van Venrooij W. Autoantibodies directed to novel components of the PM/Scl complex, the human exosome. Arthritis Research 2002; 4: 134-138

Suscríbase a:

en México

\$650.00

en el extranjero

USD\$100.00

DERMATOLOGÍA

COSMÉTICA, MÉDICA Y QUIRÚRGICA

Teléfono 52 (55) 5659-9416

Teléfono y fax 52 (55) 5659-4824