

Capítulo 40

Lupus eritematoso sistémico: etiología y patogenia

N. E. BIANCO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por diversas manifestaciones clínicas, de curso generalmente cíclico (exacerbaciones y remisiones) y con una historia natural relacionada a menudo con el conjunto de compromisos sistémicos que constituyen su presentación inicial.

La incidencia de la enfermedad en Latinoamérica no se conoce de modo preciso. En los Estados Unidos se ha informado una incidencia anual de 7 casos por 100.000 habitantes, con afectación preferente del sexo femenino y la raza negra (1, 2). Recientemente, la Oficina Panamericana de la Salud ha completado un estudio de Prevalencia de Enfermedades Reumáticas, que abarcaba el período 1977-1981, en Argentina, Brasil, Chile, México, Uruguay y Venezuela, sobre una muestra de 1.361 pacientes; el rango de edad estaba entre 30 y 69 años en el 73 % de los casos; de este universo, el 22 % correspondieron a diagnósticos de artritis reumatoidea, mientras que el 9,5 % fueron «enfermedades del tejido conjuntivo» (3).

Sin embargo, este conjunto de enfermedades (incluyendo la artritis reumatoidea y las espondiloartropatías seronegativas), lejos de constituir la excepción en consultas de medicina interna, pediatría, reumatología o inmunología clínica, son cada día más frecuentes, por lo que han de ser contempladas como problemas de salud pública, no sólo por su morbimortalidad, sino también por su potencial deformante e incapacitante.

ASPECTOS INMUNOLOGICOS

El LES es uno de los prototipos más evidentes de enfermedades humanas mediadas inmunológicamente. Alarcón-Segovia (uno de los pioneros de las investigaciones sobre esta enfermedad en Latinoamérica) ha calificado las alteraciones inmunológicas del LES como «sobrecogedoras» (4). En efecto, la inmunopatología del LES, asociada a los posibles mecanismos etiopatogénicos o a aquellos otros que median la lesión hística, son complejos y comprometen prácticamente a todas las expresiones efectoras de la respuesta inmunológica.

Se discutirán brevemente algunos de estos aspectos. En relación a las manifestaciones clínicas, la inmunopatología que media la aparición de ellas está ligada a dos eventos

cardinales: *a)* la instalación de una vasculitis sistémica por complejos inmunológicos circulantes (glomerulonefritis, vasculitis periférica, sinovitis, pleuropericarditis, neumonitis y probablemente la encefalitis y el compromiso neurológico), la cual es prevaleciente en cuanto a morbimortalidad, y *b)* la aparición de manifestaciones autoalérgicas, ocasionadas por autosensibilización, principalmente de los componentes formes de la sangre (eritrocitos, leucocitos, plaquetas y factores de la coagulación), lo que acarrea la instalación de anemia hemolítica, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y presencia de anticoagulantes circulantes. Si se asume, teleológicamente, que la sensibilización a antígenos nucleares del propio huésped es el punto de partida de las manifestaciones vasculíticas (formación de complejos inmunes circulantes fijadores de complemento), se podría concluir que las manifestaciones clínicas del LES son de origen autoalérgico.

En cuanto a la secuencia de eventos que han llevado a la conceptualización de la vasculitis sistémica por complejos inmunes circulantes (CIC), fue Hargraves quien describió el fenómeno LE, hallazgo precursor de los diversos sistemas de autoanticuerpos prevalecientes en la enfermedad (tabla 40-1). Su extensa discusión escapa al objetivo de este capítulo; sin embargo, es pertinente destacar la importancia patogénica y diagnóstica de los anticuerpos anti-DNA (nativo y de doble cadena), los dirigidos contra el

Tabla 40-1. Sistemas de auto-anticuerpos en el lupus eritematoso sistémico

1. Constituyentes del núcleo
 - ADN nativo
 - ADN de cadena sencilla
 - Nucleoproteína
 - Histonas
 - Antígeno Sm
 - ARN
2. Constituyentes citoplásmicos
 - Ribosomas
 - Antígenos lipídicos
3. Factores de la coagulación
4. Eritrocitos, leucocitos, plaquetas
5. Linfocitos T y B
6. Virus ARN tipo C
7. Idiotipos

Tabla 40-2. Crioprecipitados en 72 casos (LES)*

Composición	Frecuencia
Inmunoglobulinas	75 % mixtas
Anti-ADN (n)	36 %
Anti-poli-A	27 %
CIC, C1q-FS	100 %
CIC, RIA-Raji	38 %
Fiebre reumatoidea	0
C3	0
Linfocitotoxinas**	T (35 %); B (31 %)
Contenido proteico	0,45-6,15 mg %

* 100 % incidencia.

** Panel 25 especialidades.

antígeno Sm y, finalmente, las antinucleoproteínas (fenómeno LE, patrón homogéneo en inmunofluorescencia) como los tres sistemas más importantes en el LES. A ellos se debe añadir, por una parte, la significativa presencia de linfocito-toxinas en los crioprecipitados de los pacientes lúpicos y, por otra, la recientemente informada reactividad cruzada de anticuerpos monoclonales anti-DNA con las fracciones lipídicas de la cardiolipina, lo cual explicaría, no sólo la frecuente falsa reacción positiva del VDRL, sino también la reactividad antifactores de la coagulación. La posibilidad de que estos sistemas formen parte de los CIC en el suero de los enfermos con LES, aunque no ha sido demostrado fehacientemente, ha originado un cúmulo de investigaciones que orientan a esa tendencia.

Los CIC son particularmente frecuentes en el LES (5, 6) en períodos de actividad, aunque también pueden permanecer elevados en ausencia de manifestaciones clínicas. Nuestro equipo ha estudiado exhaustivamente la incidencia de CIC por varios métodos; uno de ellos, de inmediata aplicación clínica, es la crioprecipitación. En efecto, Contreras y cols. (7) demostraron que la crioprecipitación es un fenómeno universal en condiciones normales; en el LES, el 100 % de los pacientes crioprecipitan, ilustrando aún más la incidencia de los CIC y su posible composición (tabla 40-2).

Recientemente, Contreras y cols. (8) han informado de la presencia de fragmentos de DNA libre en crioprecipitados de pacientes lúpicos; estos fragmentos poseen un significativo tamaño molecular, son susceptibles al tratamiento con DNAasa y con enzimas de restricción para AAN (Eco-R1), así como a través de procesos de hibridación, tienden a ser de origen humano.

En el LES, los CIC (compuestos en su mayoría por IgG1, IgG3) son fijadores y activadores del sistema del complemento. Schur y Sandson (9) demostraron la evidente correlación entre la actividad lúpica, el compromiso renal y los períodos de hipocomplementemia.

HISTOPATOLOGIA

El carácter sistémico de la enfermedad ocasiona un heterogéneo grupo de hallazgos patológicos, que pueden resumirse en los siguientes:

1. *Vasculitis*, a menudo grave, que afecta preponderantemente a los pequeños vasos (arteriolas y vénulas), lo cual condiciona la mayoría de las manifestaciones clínicas

de la enfermedad. La necrosis fibrinoide, las úlceras orales y digitales y, en ocasiones, la gangrena, son consecuencia de este compromiso vascular. La ilustración más conspicua de esta alteración vascular la constituyen los cuerpos hematoxilínicos y la fibrosis periarterial concéntrica de los vasos penicilares del bazo.

2. *Hiperplasia folicular de los ganglios linfáticos*, que excepcionalmente puede ocasionar dificultades diagnósticas con linfomas de imagen folicular gigante, cuando hay imágenes de necrosis.

3. *Compromiso de pequeños vasos cerebrales*, con infiltrados microhemorrágicos perivasculares, por lo común focales o mínimos. En los casos de curso prolongado hay alteraciones que simulan enfermedad arterioesclerótica; es excepcional la necrosis fibrinoide o la vasculitis.

4. *Pericarditis*, con grados variables de compromiso valvular, endocarditis verrugosa (Libman-Sack) y arteritis coronaria; en casos de administración prolongada de esteroides, los cambios en el corazón son predominantemente arterioscleróticos.

5. Grados variables de vasculitis en piel, en ocasiones leucocitoclástica o bien presentándose en forma de angitis purpúrica o urticariana. El compromiso discoideo está dominado por hiperqueratosis, degeneración de la capa basal.

6. El compromiso renal es variable en cuanto a tipo y extensión, pero uniforme. Clásicamente, se aceptan cuatro tipos de lesiones:

a) *Mesangial*: los glomérulos aparecen intactos, con mínima o ninguna hiper celularidad, escasos depósitos de inmunoglobulinas y complemento (Ig + C), así como depósitos en la matriz del mesangio.

b) *Proliferativa focal*: en los glomérulos se observa hiper celularidad focal, segmentaria, áreas de necrosis, acumulación de neutrófilos y, en ocasiones, cariorrexis tubulointersticiales; evidente deposición de Ig + C, de carácter segmentario y que se expresan en el microscopio electrónico por depósitos mesangiales y subendoteliales.

c) *Proliferativa difusa*: hay compromiso grave, con hiper celularidad significativa en todos los glomérulos, necrosis, engrosamiento de la pared capilar (asa de alambre), cariorrexis y cambios tubulointersticiales. Se observan depósitos irregulares gruesos o finos de Ig + C a lo largo de la membrana glomerular basal, así como en la región tubulointersticial; la microscopía electrónica suele identificar los depósitos electrondensos subendoteliales.

d) *Membranosa*: se caracteriza por un engrosamiento difuso de la pared capilar del glomérulo, sin hiper celularidad, o muy escasa, presencia de depósitos de Ig + C a lo largo de la membrana basal y escaso compromiso tubulointersticial. La microscopía electrónica revela densos depósitos subepiteliales, mesangiales y ausencia de compromiso subendotelial.

En nuestro Centro hemos estudiado el consumo de complemento en el LES (10) y se ha demostrado que ambas vías de activación (clásica y alternativa) pueden ser consumidas en los casos más graves asociados a períodos prolongados de hipocomplementemia (6 meses o más). Recientemente, Ramírez y cols. (11), empleando cuatro técnicas hemolíticas para evaluar las vías de activación del sistema, así como un ensayo funcional para el factor β

Tabla 40-3. Vías de activación del complemento en el lupus eritematoso sistémico

Grupo (n)	Vía clásica			Vía alternativa				
	VCFF ^a	C4 ^b	C1INH ^b	VAFF ^a	βh ^a	C3 ^b	B ^b	H ^c
LES 10	103 ± 29 ^d	23 ± 10	19 ± 5	21 ± 9 ^d	35 ± 10 ^d	101 ± 28	30 ± 6	73 ± 24 ^d
LES Normo 12	187 ± 17	44 ± 14	22 ± 5	30 ± 8	40 ± 10 ^d	156 ± 33	40 ± 10	83 ± 25 ^c
Controles 200/23 ^f	200 ± 50	28 ± 8	19 ± 3	30 ± 7	60 ± 4	126 ± 56	33 ± 6	93 ± 17

^a UCH₅₀.

^b mg %.

^c pool SHN.

^d p < 0,005.

^e p < 0,01.

^f Para βh.

βh, factor β-hemolítico; VAFF, vía alternativa en fase fluida; VCFF, vía clásica en fase fluida.

hemolítico, han corroborado nuestras conclusiones iniciales, tanto en observación vertical como en monitorización de hasta seis meses. Una de las conclusiones de estos estudios es la muy significativa participación de la vía alternativa en el patrón de consumo del complemento en el LES (tabla 40-3); aun más, como se puede observar, los pacientes con normocomplementemia aparente podrían permanecer consumiendo en forma moderada el complemento por la vía alternativa, lo que se haría más notorio al aumentar la concentración de CIC, traducido frecuentemente en actividad clínica.

Una nueva función del complemento, como es la solubilización de CIC, se ha descrito recientemente en los laboratorios de Nussenzweig (12); dicha función depende de la integridad del sistema y en particular de la vía alternativa de activación. Informes iniciales (13), así como hallazgos posteriores en nuestro Centro (14), demuestran una disminución significativa de la capacidad de solubilización (CSC) del suero de pacientes lúpicos, particularmente los hipocomplementémicos (tipificados inicialmente por su actividad hemolítica total).

En resumen, la conjunción de altos títulos de anticuerpos antinucleares (anti-DNA, Sm, etc.), los altos niveles de CIC, el significativo y sistemático consumo del complemento asociado a un descenso importante en la CSC, lo cual se correlaciona a menudo con la actividad clínica de la enfermedad (períodos de exacerbación) y con hallazgos paraclínicos e histopatológicos (p. ej., compromiso renal), son evidencias sólidas que sugieren un indiscutible papel patogénico a la síntesis, circulación y deposición de complejos inmunológicos en el LES.

En relación con la inmunidad mediada por células en el LES, la exagerada producción de autoanticuerpos, expresión de una hiperreactividad de linfocitos B (inicialmente tipificada por la muy frecuente hipergammaglobulinemia policlonal), ha sido relacionada con posibles alteraciones de los circuitos reguladores de la inmunidad mediada por células y su control sobre el funcionamiento de células B. Se han avanzado ideas sobre «depresión de la inmunidad celular», «alteración de los linfocitos T supresores», «hiperactividad policlonal de células B independientes de T», etc., como probables mecanismos etiopatogénicos. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones orientadas hacia la patogenia de la enfermedad han afrontado dificultades por el número de pacientes, condiciones clínicas y/o de tratamiento, exploración *in vivo* comparada con la *in*

vitro, adecuada estandarización, etc., lo que no ha permitido extraer conclusiones sólidas sobre las posibles causas del fenómeno de hiperreactividad de células B en el LES.

A manera de síntesis, los hallazgos de inmunidad mediada por células (IMC) en el LES que parecen poseer suficiente respaldo experimental pueden ser agrupados en la forma siguiente: la linfopenia, que puede estar asociada a la presencia de linfocitotoxinas (autoanticuerpos antilinfocitos), por lo común de los tipos IgG e IgM, con reactividades diferentes (temperatura, especificidades, etc.), aparentemente es más selectiva para los linfocitos T, con diversos informes de disminución de linfocitos T supresores (T γ, T5/8) (16), así como de células Tar (4), aparentes precursores de la línea T, las cuales pudiesen ser la contraparte humana de los linfocitos Ly 123 (ratón), forman rosetas con eritrocitos autólogos y responden en el cultivo mixto autólogo.

Los estudios relacionados a pruebas de piel de hipersensibilidad retardada, o bien la transformación blástica a mitógenos o antígenos solubles, han arrojado resultados variables y a menudo conflictivos.

Nuestro Centro ha investigado el funcionamiento *in vivo* e *in vitro* de la IMC en pacientes con LES no tratados, destacando la estandarización *in vitro* de las exploraciones, realizándolas simultáneamente y empleando células precultivadas. Las conclusiones (10, 17) se pueden resumir en:

1. Cuando se emplean al menos tres antígenos comunes (estreptocinasa-estreptodornasa, *Candida albicans* y PPD), la anergia cutánea (hipersensibilidad retardada) es excepcional en el LES.

2. La transformación blástica a mitógenos (fitohemaglutinina, concavanalina -A, lipopolisacáridos) o antígenos específicos (estreptocinasa-estreptodornasa, PPD, *Candida*) está preservada en la mayoría de los pacientes.

3. La reactividad alogénica (cultivo mixto de linfocitos) está igualmente conservada.

4. El paciente con LES es capaz de generar efectores T citotóxicos a blastos sensibilizantes.

5. Factores séricos autólogos (inhibidores) pueden modificar ostensiblemente una respuesta *in vitro*; la naturaleza de los mismos no está dilucidada, aunque en líquido de precultivo pueden detectarse cantidades variables de complejos inmunes (RIA-Raji).

Este conjunto de hallazgos nos permitió, no sólo cuestionar una alteración generalizada de la IMC en el LES, sino también adelantar la idea de defectos selectivos inmunorreguladores (circuitos supresores) relacionados con el control de la respuesta de los linfocitos B que explicasen la hiperfunción de éstos.

Recientemente, Theofilopoulos y cols. (18), estudiando exhaustivamente los diversos modelos murinos que presentan una enfermedad similar al LES humano, han cuestionado igualmente el posible defecto generalizado de células T supresoras. Asimismo, Kunkel (19) resume evidencias en contra del defecto generalizado de la IMC o de supresión, recalcando en los modelos murinos la expresión intacta de citotoxicidad mediada por linfocitos T, así como la presencia de células supresoras en el bazo del ratón NZB/W (F1) en etapas tardías de su vida y de la contundente evidencia de que, en tres de los modelos lúpicos murinos, la función T y B antiantígenos específicos, es normal.

Después de los resultados obtenidos, nuestro Centro inició los estudios relacionados con la posibilidad de que, a pesar de la linfopenia, el paciente con LES contara aún con clones de células T y B adecuadas, pero que existieran trastornos de intercomunicación celular (envío y captación de señales operativas y reguladoras) entre linfocitos T y B con el sistema monocito-macrófago. De esta forma, utilizando la técnica de cultivos sólidos (agarosa), que impide el contacto directo intercelular, se encontró en linfocitos T de pacientes con LES una respuesta disminuida a un mitógeno con especial acción sobre dichos clones (TPA), lo cual arroja resultados preliminares en este sentido (17). Dentro de ese contexto, Alarcón-Segovia y cols. (20) han demostrado recientemente que los linfocitos lúpicos parecen tener una defectuosa producción, así como respuesta a la interleucina 2 (factor soluble inmunorregulador, secretado por linfocitos T cooperadores); por otra parte, Theofilopoulos y cols. (21) han estudiado la hiperreactividad de células B en el modelo murino, utilizando la técnica de cultivos de baja densidad, en tres cepas de lupus murino (NZB/W, BXBS y MRL) y obtenido hallazgos muy interesantes en el área de respuestas B a señales accesorias (provenientes de T, macrófagos o ambos); entre sus conclusiones, destacan que las cepas de NZB/W y BXBS hiperresponden (incremento de sensibilidad y respuesta) a señales mitogénicas o antigénicas mediadas por células T y/o macrófagos, quedando por resolver si dicha alteración es debida al aumento de receptores o a la disminución en la afinidad de receptores, o bien que el control genético de regulación de respuesta de las células B a estas señales esté alterado.

En éste sentido, la cepa MRL/1pr-1pr, portadora del gen 1pr-1prm, transforma a los linfocitos B en altamente respondedores a señales individualizadas, a través de un factor de diferenciación de estas células, sintetizadas por células T; en las mismas cepas, las funciones de esas células T y los macrófagos, desde el punto de vista regulador, se hallan intactas.

Finalmente, se ha adelantado la hipótesis de activación policlonal de linfocitos B, independiente de regulación; esta posibilidad se basaría en una condición innata (natural) de los clones de B; de todas maneras, hasta el momento presente no existen evidencias que sean sólidas sobre esta posibilidad.

En resumen, es factible que los próximos años nos aclaren dónde reside el defecto inmunológico que permite la hiperactividad de linfocitos B y la producción de la vasculitis sistémica por CIC; la tendencia actual apunta a trastornos en las intercomunicaciones celulares, con respuestas operativas y reguladoras deficientes. No obstante, también es posible que se halle involucrado más de un factor, haciendo así muy complejo el dilucidar la verdadera ruta etiopatogénica.

Otros factores etiopatogénicos

Ya se ha mencionado que la probable causa del LES ha de residir en mecanismos polifactoriales, tanto genéticos como ambientales, lo cual puede explicar lo diverso de sus alteraciones fisiopatológicas y de sus manifestaciones clínicas.

A las evidencias inmunopatológicas se han de añadir algunos hallazgos de otra naturaleza, entre los cuales destacan los siguientes:

1. *Genéticos*: se ha establecido que el LES es más frecuente en parientes próximos del enfermo; a esto se añaden evidencias de concordancia de LES en gemelos univitelinos en un 70 % de las instancias. Desde el punto de vista inmunogenético, algunos aloantígenos de la región HLA-D/Dr, en especial DR2 y DR3, aparecen con incrementos de incidencia con respecto a la población control; aun más, ciertos cálculos sobre este aspecto señalan que la coexistencia de ambos pudiera ser índice de incremento en la susceptibilidad a contraer la enfermedad. Dentro de este contexto, el DR2 suele encontrarse en la mayoría de los pacientes con trastornos congénitos del C2 (segundo componente del complemento), lo cual suele manifestarse por un síndrome clínico que semeja al LES; por su parte, el DR3 se encuentra asociado aparentemente con la presencia de anticuerpos anti-DNA.

2. *Hormonas sexuales*: la elevada incidencia del LES en el sexo femenino ha orientado un cúmulo significativo de investigaciones tendentes a dilucidar un posible papel etiopatogénico de dichas hormonas en esa enfermedad. En el modelo murino, la castración o la administración de andrógenos exógenos tiende a suprimir la enfermedad, mientras que los estrógenos la exacerban. En humanos se han encontrado alteraciones del metabolismo estrogénico en pacientes de ambos sexos con LES, con marcada hidroxilación del estradiol; estos hallazgos, aunque preliminares, tienden a sugerir algún papel de las hormonas sexuales femeninas en el LES y orientan a contraindicar el uso de contraceptivos orales en la enfermedad.

3. *Víricos*: el entusiasmo inicial por los hallazgos de títulos antivíricos elevados (virus herpe y mixto) o de partículas víricas en el riñón o los linfocitos ha mermado ostensiblemente; asimismo, aunque la reactividad antinuclear contra el RNA (nativo) reacciona cruzadamente con polinucleótidos víricos, algunos de todos estos anticuerpos lo hacen con RNA de cadena sencilla, lo cual implicaría polinucleótidos no víricos como muy posibles inmunogenos.

Estos estudios no han logrado aportar tendencias contundentes del posible papel etiopatogénico de agentes víricos en el LES.

BIBLIOGRAFIA

1. Fessel, W. J.: Systemic lupus erythematosus in the community. *Arch. Int. Med.*, 134, 1027, 1974.
2. Nobrega, F. T., y Kurland, L. T.: Lupus erithematosus in Rochester Minnesota, 1950-1965. En Bennet, P. H., y Wood, P. H. N. (dirs.): *Population Studies in the Rheumatic Diseases*, 259. Excerpta Medica, Nueva York, 1968.
3. Boffi-Boggero, H. J.: Epidemiological studies on medical care for rheumatism in Latin American countries. *J. Rheumatol.*, 10, 25, 1983.
4. Alarcón-Segovia, D.: Circuitos de inmunorregulación en el lupus eritematoso generalizado. En Bianco, N., y Torrigiani, G. (dirs.): *Inmunología clínica* 83, 243-261. Imprenta Universitaria, Caracas, 1983.
5. Contreras, C. E.; Yarzabal, L.; Oropeza, F., y Bianco, N. E.: Clinical significance of immune complexes in human diseases. *Clin. Res.*, 28, 343, 1980.
6. Lambert, P. H.; Dixon, F. J.; Zubler, R. H., y cols.: A WHO collaborative study for the evaluation of eighteen methods for detecting immune complexes in serum. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 1, 1, 1978.
7. Contreras, C. E.; Orozco, A.; Sánchez, P., y Bianco, N. E.: Physiological aspects of circulating immune complexes in the normal population. *Clin. Exp. Immunol.*, 48, 693, 1982.
8. Contreras, C. E.; Rieber, M.; Meilijson, O., y Bianco, N. E.: A novel high molecular DNA fragment in cryoprecipitates from systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 28, S46, A17, 1985.
9. Schur, P. H., y Sandson, J.: Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 278, 533, 1968.
10. Pérez-Rojas, G.; Tápanes, F.; Abadí, I.; Contreras, C. E.; Boissiere, M., y cols.: Pathophysiology of the immune response in systemic lupus erythematosus: A new approach. En Zabriskie, J., y Read, S. (dirs.): *Streptococcal disease and immunoresponse*, 507. Academic Press, Nueva York, 1980.
11. Ramírez, R.; Pérez, R.; Valderrama, M., y Bianco, N. E.: Complement activating pathways in health and disease. *Clin. Res.*, 30, 350A, 1983.
12. Miller, G. W., y Nussenzweig, V.: A new complement function: Solubilization of antigen-antibody aggregates. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 72, 418, 1975.
13. Takahasi, M.; Ferreira, A., y Nussenzweig, V.: Mechanism of solubilization of immune aggregates by complement. Implications for immunopathology. *Transplant. Rev.*, 32, 121, 1976.
14. Contreras, C. E.; Meilijson, O., y Bianco, N. E.: Complement solubilization in systemic lupus erythematosus. (Pendiente de publicación.)
15. Rivero, S. J.; Llorense, L.; Díaz-Jouanen, E., y Alarcón-Segovia, D.: T-lymphocyte subpopulation in untreated SLE. Variation with disease activity. *Arthr. Rheum.*, 20, 1169, 1977.
16. Alarcón-Segovia, D., y Ruiz-Arguelles, A.: Decreased thymus-derived cells with receptors for the Fc portion of immunoglobulin G in systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, 62, 1390, 1978.
17. DeFreitas, M. T.; Kondracki, E.; Pérez-Rojas, G., y Bianco, N. E.: Further aspects of T cell function in systemic lupus erythematosus. *Immunol. Comm.*, 11, 113, 1982.
18. Theofilopoulos, A.; Prudhomme, L. J., y Dixon, F. J.: B cell hyperactivity in murine lupus. I. Immunological abnormalities in lupus-prone strains and the activation of normal B cells. *Immunol. Today*, 4, 287, 1983.
19. Kunkel, H.: The immunopathology of SLE. En Dixon F. J., y Disher, D. W. (dirs.): *The Biology of Immunologic Disease*, 247. Sinauer, Nueva York, 1983.
20. Alcocer-Varela, J., y Alarcón-Segovia, D.: Decreased production of and response to interleukin-2 by cultured lymphocyte from patients with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, 69, 1388, 1982.
21. Theofilopoulos, A.; Prudhomme, J., y Dixon, F. J.: B cell hyperactivity in murine lupus. II. Defect in response to and production of accessory signals in lupus-prone mice. *Immunol. Today*, 4, 317, 1983.