

## PREDICCIÓN DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES: MITO, REALIDAD Y RIESGO

OSCAR DANILO ORTEGA-HERNÁNDEZ<sup>1,2</sup>, SILVIA LÓPEZ-GUZMÁN<sup>1,3</sup>, ADRIANA ROJAS-VILLARRAGA<sup>1,3</sup> Y JUAN-MANUEL ANAYA<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Biología Celular e Inmunogenética, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia;

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia;

<sup>3</sup> Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

### Resumen

Las enfermedades autoinmunes comprenden un conjunto de desórdenes crónicos multisistémicos y complejos de etiología desconocida, asociados a factores genéticos, hormonales y ambientales. La susceptibilidad a padecerlas incluye la presencia de ciertos genes, algunos de ellos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), combinados con determinados autoanticuerpos. Clínicamente definida, la enfermedad autoinmune es precedida por un largo período de tiempo en el que ciertos tipos de autoanticuerpos se pueden identificar en el suero. En conjunto, los autoanticuerpos y la identificación de alelos de susceptibilidad se pueden usar como predictores del inicio de la enfermedad e, inclusive, de ciertas manifestaciones clínicas y desenlaces. A continuación revisamos los principales factores de riesgo usados como predictores de enfermedades autoinmunes, al igual que las potenciales implicaciones clínicas y éticas.

**Palabras clave:** Enfermedades autoinmunes, complejo mayor de histocompatibilidad, autoanticuerpos, predicción.

### PREDICTION OF AUTOIMMUNE DISEASES: MITH, REALITY AND RISK

#### Abstract

Autoimmune diseases are chronic complex multisystem disorders. Their etiology is unknown but genetic, hormonal and environmental factors have been associated. The susceptibility to autoimmune diseases includes the presence of major histocompatibility complex (MHC) genes and others non-related, combined with autoantibodies. The clinical autoimmune disease is preceded by the presence of autoantibodies in serum a long period of time before the onset of clinical manifestations. Together, the presence of autoantibodies as well as the identification of susceptible alleles could be used as predictors of disease onset and clinical outcomes in these patients. Herein, we review the major risk factors that can be used as predictors for autoimmune diseases and their potential clinical and ethical implications as well.

**Key words:** Autoimmune diseases, major histocompatibility complex, autoantibodies, forecasting

### PREDIÇÃO DAS DOENÇAS AUTOINMUNES: MITO, REALIDADE E RISCO

#### Resumo

As doenças autoimunes compreendem um conjunto de desordens complexos crônicas multisistêmicos e de etiologia desconhecida, associado a fatores genéticos, hormonais e ambientais. A susceptibili-

---

\* Correspondencia: [anayajm@gmail.com](mailto:anayajm@gmail.com), [anayajm@une.net.co](mailto:anayajm@une.net.co) Dirección Postal: Corporación para Investigaciones Biológicas, Cra. 72A-78B-141, Medellín, Colombia. Tel.: +57 4 441 0855; fax: +57 4441 5514.

Recibido: Diciembre 17 de 2007. Aceptado: Marzo 12 de 2008.

dade inclui a presença de certos genes, alguns deles do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), combinados com determinados autoanticorpos. Clinicamente definida, a doença autoimune è precedida por um longo período de tempo no que certos tipos de anticorpos se podem identificar no soro. Em conjunto, os anticorpos e a identificação de alelos de susceptibilidade podem ser usados para prever o início da doença e, de certas manifestações clínicas e desenlaces. No presente artigo revisamos os principais fatores de risco usados como preditores de doenças autoimunes, e seus potenciais envolvimentos clínicos e éticos.

**Palavras-chave:** Doenças auto-imunes, complexo principal de histocompatibilidade, auto-anticorpos, previsões

## Introducción

Las enfermedades autoinmunes (EAI) son condiciones crónicas que comprenden un amplio espectro de patologías, con manifestaciones clínicas muy variadas (1). Se trata de enfermedades complejas y poligénicas, es decir, que no siguen el patrón mendeliano de herencia (2). Dentro de los factores genéticos estudiados para las EAI, los más importantes se encuentran en los genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), que codifican para la traducción de proteínas del antígeno leucocitario humano (HLA) (3). Sin embargo, hay genes no HLA, que también están involucrados en la respuesta autoinmune y que tienen diversas implicaciones en la génesis de estas enfermedades (4). Las EAI se caracterizan también por la presencia de autoanticuerpos que preceden la expresión clínica de la enfermedad (5), siendo numerosos los estudios prospectivos que demuestran su aparición meses, e inclusive años antes de las manifestaciones clínicas y de su diagnóstico definitivo. Esta condición, junto con la genética, conforma lo que se conoce como predicción (6,7).

El poder de predicción de un autoanticuerpo se puede calcular a partir de la sensibilidad y de la especificidad para detectar individuos que eventualmente desarrollarán la enfermedad, teniendo en cuenta la prevalencia en la población de origen (8). No obstante, la detección de autoanticuerpos relacionados con EAI en el suero de sujetos, por lo demás sanos, plantea un dilema ético: ¿Se deben tratar todos los individuos que presenten positividad inmunológica? De ser así, ¿cómo individualizar los casos que deben recibir un tratamiento? Por otro lado, ¿cómo manejar la información sobre la probabilidad eventual de que un individuo sano presente en el futuro una EAI? (9). A continuación reportamos dos casos relacionados con lupus eritematoso (LES) en fase preclínica, es decir, sin

manifestaciones clínicas establecidas, a partir de los cuales se discuten las implicaciones de la predicción y de la prevención de las EAI.

## Reporte de casos

### Caso No. 1

Mujer de 46 años quien asistió a consulta en agosto de 2002, con una historia de dos a tres años de evolución de querato-conjuntivitis, leucopenia intermitente y velocidad de eritrosedimentación (VSG) elevada, sin sintomatología asociada, con examen físico normal al momento de la consulta. Como antecedentes familiares de importancia, una hermana con enfermedad de Takayasu y dos tíos maternos, uno con LES y otro con diabetes *mellitus* tipo I (DM 1). Los resultados de los anticuerpos anti-nucleares (ANAs) y del factor reumatoideo (FR), ordenados dos años atrás eran negativos. Se planteó inicialmente que los síntomas estaban relacionados con Síndrome de Sjögren (SS) en curso, por lo cual se solicitó biopsia de glándula salival, con resultado negativo para esta patología. Se solicitaron nuevos exámenes de laboratorio: hemoleucograma, VSG, ANAs, FR y niveles de la hormona estimulante de la glándula tiroides (TSH). Adicionalmente se solicitaron anticuerpos contra ADN de doble cadena (anti-ADN) y anticuerpos contra antígenos nucleares extractables (ENAS), de los cuales los anticuerpos anti-ribonucleoproteína (anti-RNP) y los anticuerpos contra Smith (anti-Sm) fueron positivos (Tabla 1).

Se consideró como diagnóstico LES en fase preclínica y dado que la paciente no presentó signos clínicos de enfermedad autoinmune, se decidió observar. Se solicitaron exámenes de laboratorio de seguimiento durante el segundo control (Tabla 1) y siete meses después, en el tercer control, la paciente

**TABLA 1.** Resultados de laboratorio para la paciente del caso No. 1

VARIABLE	PRIMER CONTROL	SEGUNDO CONTROL	TERCER CONTROL	CUARTO CONTROL
Hemoleucograma	Normal	Normal	Normal	Normal
VSG	<b>61</b>	<b>74</b>	<b>78</b>	<b>61</b>
PCR	0,11	0,05	0,13	0,06
ANAS	<b>1:160</b>	<b>1:160</b>	<b>1:320</b>	<b>1:640</b>
FR	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Anti-ADN	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Anti-Ro	1,5	1,3	15	21
Anti-La	0,21	0,3	9	11
Anti-RNP	<b>47</b>	<b>80</b>	<b>150</b>	<b>219</b>
Anti-Sm	<b>63</b>	<b>70</b>	<b>110</b>	<b>119</b>
Biopsia de Glándula salival	Normal			
C <sub>3</sub>	91	90	229	159
C <sub>4</sub>	20	21	36,6	25,5
Creatinina	0,82	0,85	1,04	1,02
Citoquímico en Orina y Sedimento Urinario	Normal	Normal	Normal	Normal
Proteinuria	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Depuración de Creatinina		95 ml/24H	98ml/24 horas	
TSH	2,4	3,4	1,44	2,3
Anticoagulante lúpico	Negativo			Negativo
Serología VDRL	Negativa			Negativa
Anticardiolipina IgG e IgM	Negativa			Negativa

refirió artralgias fugaces sin otra sintomatología. La VSG persistió elevada y los ANAs, anti-Sm y anti-RNP fueron positivos. Nuevamente asistió a control, encontrándose asintomática, sin artralgias, examen físico normal, VSG elevada y con incremento en los títulos de anti-Sm, anti-RNP y ANAs (Tabla 1). En noviembre de 2005 la paciente fue intervenida por un cáncer de seno con un seguimiento favorable hasta la fecha y tras cuatro años de observación, no ha presentado ninguna manifestación clínica sugestiva de LES.

#### Caso No. 2

Mujer de 22 años de edad quien consultó en julio de 2006 por artralgias ocasionales, sin otro síntoma evidente, con antecedentes negativos, sin evidencia de inflamación articular y examen físico dentro de límites normales. Se solicitaron exámenes de laboratorio que mostraron leucopenia, linfopenia, VSG elevada, ANAs y anti-ADN positivos (Tabla 2). Durante el primer control se le diagnosticó LES en fase preclínica, se inició tratamiento con Hidroxicloroquina

200 mg una vez al día y se repitieron los exámenes de laboratorio en un segundo control (Tabla 2). Dos meses después, al tercer control, asistió asintomática y sin signos clínicos de enfermedad autoinmune. Se solicitaron exámenes de laboratorio que mostraron leucopenia y linfopenia leves sin otras alteraciones, VSG elevada, TSH y T4 libre normales, anti-DNA positivo y serología (VDRL) no reactiva (Tabla 2). La paciente asistió asintomática a consulta en diciembre de 2006, se repitieron los laboratorios y persistía la linfopenia pero sin leucopenia, depuración de creatinina y proteinuria en 24 horas normales, ANAs elevados, proteína C reactiva positiva y Anti-Ro, La, Sm y RNP negativos (Tabla 2).

En febrero de 2007, la paciente persistió asintomática y sin signos clínicos de enfermedad autoinmune. Sus laboratorios de control mostraron proteína C reactiva positiva, linfopenia persistente, títulos estables de anti-DNA; incremento de ANAS con respecto al control anterior, anti-La negativo pero anti-Sm, RNP y Ro positivos (Tabla 2). C3 y C4 normales, citoquímico de orina, sedimento urinario, creatinina y VSG normales,

**TABLA 2.** Resultados de laboratorio para la paciente del caso No. 2

VARIABLE	PRIMER CONTROL	SEGUNDO CONTROL	TERCER CONTROL	CUARTO CONTROL
Hemoglobina	14	14	13.6	14
<b>Leucocitos</b>	<b>3900</b>	5000	4700	4600
Neutrófilos	2400	3600	2800	2600
<b>Linfocitos</b>	<b>1000</b>	2340	<b>1400</b>	<b>1400</b>
Plaquetas	19500	233000	204000	205000
VSG	62	45	39	25
PCR	0,5		<b>4,87</b>	1,8
<b>ANAS</b>	<b>1:320</b>	<b>1:160</b>	<b>1:320</b>	<b>1:1280</b>
<b>Anti-ADN</b>	<b>1:80</b>	<b>1:80</b>	<b>1:80</b>	<b>1:80</b>
Anti-Ro	1,5	13	45	<b>52</b>
Anti-La	0,21	16	0,30	18
<b>Anti-RNP</b>	0,18	<b>144</b>	0,19	<b>109</b>
<b>Anti-Sm</b>	0,19	<b>143</b>	0,20	<b>62</b>
C <sub>3</sub>	120	117	117	102
C <sub>4</sub>	20	21	16	18,9
Creatinina	0,82	0,85	0,9	0,93
Citoquímico en Orina y Sedimento Urinario	Normal	Normal	Normal	Normal
Proteinuria			<78 mg/24H	
Depuración de Creatinina			98 ml/24H	
TSH	2,4	3,4	3,2	3,2
Anticoagulante lúpico	Negativo		Negativo	
Serología VDRL				
Anticardiolipina IgG e IgM	No reactiva		No reactiva	

continuándose el manejo con hidroxicloroquina 200 mg de lunes a viernes.

## Discusión

Hasta la fecha, el seguimiento clínico de estas dos pacientes no ha mostrado la aparición de suficientes parámetros clínicos para establecer un diagnóstico definitivo de LES, es decir, son dos casos que no reúnen los criterios diagnósticos definidos para LES en la actualidad (10). Sin embargo y aunque no hay manifestaciones clínicas definitivas, si se presentan perfiles de autoanticuerpos compatibles con LES y en uno de los casos, está presente incluso, el antecedente de autoinmunidad familiar (11). Esto implica que existen procesos de autoinmunidad en curso, que llevan a la producción de autoanticuerpos y que a pesar de ocasionar una leve sintomatología, podrían redundar en daños silentes a órganos blanco de autoinmunidad (12). El desafío consiste, entonces, en la capacidad de

predecir la aparición de EAI, o su evolución, o ambas, con base en la presencia de determinados rasgos genéticos y de ciertos autoanticuerpos que conforman las predicciones genética e inmunológica (13,14).

## Predicción genética

La influencia genética más importante en las EAI depende, sin duda, del CMH (15,16). El mapeo genético ha permitido la identificación de múltiples genes, con diferentes alelos HLA, que codifican para las regiones clase I y clase II y para otros cientos de *loci* adicionales no HLA, incluidos también en esa región (17). Sin embargo, existen otros genes de susceptibilidad independientes del CMH, difíciles de identificar, debido a su extensa heterogeneidad genética (18-21). En diferentes poblaciones se ha establecido el riesgo relativo relacionado con la presencia de ciertos alelos del HLA y las EAI (Tabla 3).

Pero además de la presencia de alelos de riesgo, también es importante la ausencia de alelos considerados “protectores” para algunas EAI e incluidos dentro de los factores de riesgo. Un ejemplo claro corresponde a la delección de alelos pertenecientes a la clase III del CMH, como sucede con el alelo C4A que codifica para la molécula C4 del complemento y conocido también como C4AQO, comúnmente asociado con LES en diferentes grupos étnicos (40% al 50% en los pacientes con LES, comparado con el 15% en controles sanos) (22). Adicionalmente se ha reportado el gen NOD2 (dominio 2 de oligomerización de nucleótidos) asociado con enfermedad de Crohn (23), el locus IDDM12 (locus 12 en diabetes *mellitus* insulina dependiente) y el gen CTLA4 (proteína 4 asociada en linfocitos T citotóxicos) asociados con enfermedad de Graves (24). El gen PTPN22 (fosfatasa de tirosina-regulador de la activación en linfocitos T) también se ha relacionado con DM 1 y con otras EAI (25,26).

### Predicción inmunológica

Si bien los autoanticuerpos reflejan la presencia, la naturaleza y la intensidad de la respuesta inmune, no siempre son responsables de las manifestaciones clínicas observadas en las EAI y no todos poseen un papel patogénico demostrado (27). Sin embargo, algunos de ellos se pueden utilizar como predictores tempranos en la aparición de ciertas enfermedades en individuos sanos y pueden, igualmente, usarse como predictores tempranos en la aparición de manifestaciones clínicas específicas e, inclusive, como indicadores de la respuesta al tratamiento (28-30). Diversos estudios han demostrado, por ejemplo, la capacidad predictora de los anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) en la aparición de artritis reumatoide (AR), con especificidad del 97% y valor predictivo positivo (VPP) del 93% (31) y de los anticuerpos contra peroxidasa tiroidea (anti-TPO) para predecir hipotiroidismo autoinmune posparto (sensibilidad del 91% y especificidad del 97%) (32).

En la predicción de LES, la presencia de ciertos autoanticuerpos es altamente sensible y específica (33). Los anticuerpos anti-nucleares, por ejemplo, se detectan en un 47%, los anticuerpos anti-Ro en un 78%, hasta diez años antes de las manifestaciones clínicas (34) y los anticuerpos anti-ADN de doble cadena en un 55% de los pacientes, hasta 2,5 años antes de la aparición de LES. Por el contrario, los anticuerpos anti-ribonucleoproteína (anti-RNP) y los anticuerpos

anti-antígeno Smith (anti-Sm), sólo aparecen unos meses antes del diagnóstico clínico de la enfermedad (34).

Los anticuerpos anti-Ro y anti-La pueden, así mismo, predecir la aparición de LES y de SS en el posparto tardío en mujeres embarazadas sanas (35). Una situación similar se presenta en la cirrosis biliar primaria (CBP) (36), en la esclerodermia (37), en el SS (38), en el síndrome antifosfolípido (SAF) (39,40), en el pénfigo (41), en la enfermedad de Addison (42,43) y en la esclerosis múltiple, entre otras, en las cuales la presencia de anticuerpos específicos se relaciona con la posibilidad de predecir su futura aparición (44). La mejor evidencia proviene de estudios realizados en DM 1, en los que se ha demostrado la presencia de anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD), contra insulina, contra células del islote pancreático (ICA) y contra la proteína similar a la fosfatasa alcalina (anti-AI-2), en hermanos de pacientes con DM 1 que posteriormente desarrollan la enfermedad (45,46).

Los autoanticuerpos también se correlacionan con la futura aparición de determinadas manifestaciones clínicas en individuos con EAI establecida. En LES, por ejemplo, la presencia de anticuerpos antinucleosoma y anti-histona (HS) se correlaciona con compromiso renal posterior (47) y en mujeres embarazadas, la presencia de anti-Ro se relaciona con LES neonatal y con bloqueo cardíaco congénito (48). Igualmente, la presencia de anticuerpos antifosfolípido representa un riesgo mayor de pérdida fetal, de restricción del crecimiento intrauterino y de parto pretérmino en LES (49). En el sistema nervioso central, los anticuerpos antifosfolípido se asocian con la aparición de accidentes cerebrovasculares (50) y los anticuerpos anti-ribosoma P, con la aparición de psicosis y de depresión (51). En el SAF primario, una prueba de Coombs positiva está asociada con la posibilidad posterior de desarrollar LES (52). Los anticuerpos anticardiopina por su parte, son predictores muy específicos del desarrollo de fenómenos trombóticos en los siguientes seis meses a su detección (53) y la presencia de anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína 1 está asociada a futuros accidentes cerebrovasculares y a infarto agudo del miocardio (54).

Si bien la suma de los factores de riesgo descritos hace que un individuo sea susceptible a desarrollar determinada EAI (55), es necesaria la presencia de factores ambientales desencadenantes, en individuos genéticamente susceptibles. Entre ellos se encuentran

**TABLA 3:** Factores predictores de la aparición de enfermedades autoinmunes y algunas manifestaciones clínicas específicas

ENFERMEDAD	ALELOS HLA	RIESGO RELATIVO (alelos HLA)	EPÍTOPE	AUTO ANTICUERPOS (ACS)	PREVALENCIA Antes del diagnóstico (ACS) %	VPP (ACS) %	SEN. (ACS) %	ESP (ACS) %	Años <sup>a</sup> (ACS)	MANIFESTACIÓN CLÍNICA <sup>b</sup>	TERAPIA PREVENTIVA <sup>c</sup>	Ref
Artritis Reumatoide	DRB1*04	7,7	Colágeno	FR (anti-IgG)	16,9%	—	27	—	1	Artritis reumatoide posparto (FR)	Consumo de vitamina D	(4)
	DRB1*0101	2	Fibronectina	FR (anti-IgM)	19,3%	100	30	—	4,5	Enfermedad erosiva (anti-CCP)		(76)
	DRB1*1001	2	Glucosa-6-fosfato	FR (anti-IgA)	33,7%	—	39	—	2,5-			(77)
Lupus Eritematoso Sistémico	DRB1*1402	2	isomerasa Queratina	Anti-CCP (OR 25) Anti-CCP + SE (OR 66) Anti-PL	33,7%	100	70	99	14	Artritis indiferenciada evoluciona a AR definida (anti-CCP positivo en el 93%)		
	DRB1*1503	2,4/2,7	Cardiolipina	Anti-RO	47 y 78	48	—	—	3,4	LES neonatal y bloqueo cardiaco, anti-Ro positivo en promedio 4,5 y 10,6 años antes.	Tamizaje preconcepción?	(21)
	DRB1*0301	6	Anhidrasa-carbónica	Anti-La Anti-dsDNA Anti-Sm	55	94	90	70	2,2			(33)
Esclerodermia	DRB1*0302	6	tipo II C1q RNA-polimerasa	Anti-Rnp Anti-HS Antinucleosoma	32	100	24	95	1,2	LES severo con compromiso de SNC, renal y trombocitopenia (anti-Ro positivo 4,5 años antes)	Evitar la exposición a luz UV	(78)
			Colágeno	Anti-histona	78	67	100	—	10	Nefritis lúpica (anti-HS, anti DNA y antinucleosoma)		(79)
			Fibronectina	Proteína P Antiribosomal	—	—	—	—	11	Cerebritis, psicosis y depresión (Anti-Proteína P ribosomal)	Anticoagulación	(80)
Esclerodermia			Histona	ANAs	—	—	—	—	3,4			(81)
			H2A-H2B	Anticuerpos Anti-fosfolípido	—	—	—	—	—	ACV, Pérdida fetal, RCIU, PP (anticuerpos Antifosfolípido)		(82)
			Proteína P53	Anti-ACAs	80	—	—	—	—	Hipertensión pulmonar (ACAs)		(83)
Esclerodermia	DQA1*0501	2,3 (OR)	Topoisomerasa	Anti-topoisomerasa I (sci70)	30	100	90	100	11	Esclerodermia difusa (sci70)		(84)
	DRB1*1104	(OR)	rasa	Anticentrómero	—	—	19	—	—	Esclerodermia localizada y telangiectasias (anti-centrómero)		(85)
				Anticuerpos contra células endoteliales	—	—	—	—	—	Isquemia digital e HTP (anti-células endoteliales)		(86)
					—	—	—	—	—			(87)
					—	—	—	—	—			(88)



Síndrome de Sjögren	DRB1*0301 DQB1*0201 DQA1*0501 DQB1*0401 DQB1*0601	3-20	Proteína Ro	Anti-Ro Anti-La Anti-Ro y Anti-La positivos (DQA1*0501)	40-90 20-50	—	43	85	3,4	El compromiso del SNC se asocia con la presencia de DRB1*0101/0701 y DQB1*0303  En mujeres embarazadas, anti-Ro y anti-La positivos, son predictores de LES y Sjögren concomitantes años después	(89) (90) (91)
Síndrome Antifosfolípido Primario	DRB1*03 DQB1*0604 DQB1*0302	— 14,3 (OR) 31,4 (OR)	Cardiolipina B2 Glicoproteína Fosfatidilserina Fosfatidilcolina	Anticardiolipinas <sup>d</sup> Anticoagulante Lípido Anticuerpos antifosfolípido <sup>e</sup>	18,5 (SLE)	100	18	—	7,6	La presencia de anticuerpos antifosfolípidos se asocia con TEP, IAM, ACV (RR 2) hasta 6 meses antes de su manifestación clínica.  Anticoagulante lipídico se asocia principalmente con el alelo DRB1*03  La aparición posterior de LES se asocia con DRB1*03 y un test de Coombs positivo	(92) (93) (94) (95)
Cirrosis Biliar Primaria	DRB1*0701 (chinos) DRB1*0801	15,5 (OR)	Glicoproteína 120 Complejo enzimático piruvato deshidrogenasa (componente E2)	Anti-gp120 AMA Anti-piruvato deshidrogenasa	29,2 53,8	—	61	89	5,6	Presencia de AMA positivos, se relaciona con lesiones histológicas compatibles con CBP preclínicas  Individuos asintomáticos con AMA positivo, desarrollan en un 95% CBP hasta 20 años después de su detección	(96) (97) (98) (99)
Hepatitis Autoinmune tipo 1 y 2	DRB1*1302 (Latino América) DRB1*0301 DRB1*0401 (Japón)	15,0	Cromatina Citocromo P450 Retículo endoplasmico	ANAs SLA y Anti-Sm (HAI tipo 1)  LKM-1 y ALC-1 (HAI tipo 2)	95 4	—	86	90	5,6	Comienzo en niños (HLA-DRB1*03 HAI-tipo 2)  Los niveles de anticuerpos antimicrosomales se correlacionan con la extensión de la inflamación en pacientes diagnosticado	(100) (101) (102) (103)
Enfermedad Celíaca	DQB1*0501 DRB1*01 DRB1*07 DQB1*0201 DQB1*0302	1,16 (OR) 1,75 (OR) 1,58 (OR)	Transglutaminasa tisular Transglutaminasa epidérmica	Anti-gladiina (AGA) Anti-Transglutaminasa 2 tisular (TtG-2) Anti-endomisio Anti-Transglutaminasa epidérmica (TtG-3)	10 15	—	50	99	0,3- 0,9	Hepatitis progresiva, elevación lenta de transaminasas (Anti-endomisio positivo en el 3,4%)  Predictor de lesiones en piel (Anti-transglutaminasa epidérmica positivo)  El grado de atrofia en vellosidades es proporcional al título de anticuerpos Anti-endomisio en enfermedad establecida	(104) (105) (106)

Enfermedad de Crohn	DOB1*0501 DRB1*01 DRB1*07	1,61 (OR) 1,75 (OR) 1,58 (OR)	Porina externa tipo C de <i>E. coli</i>	ASCA pANCA	31,3	96	97	49	3-5	El hallazgo de ASCA positivos se asocian con manifestación clínica definitiva de EC; OR 30)	Consumo de vitamina D	(107) (108) (109)
Aborto recurrente	G*01013 G*0105-delección	2,0	Protrombina Laminina ADN, laminina Tiroglobulina Peroxidasa	ANAs Anticoagulante lúpico Anticardiolipina Anti-fosfatidilserina Antiprotrombina Antilaminina Anti-DNA Anti-β2-Glicoproteína Anti-TG (OR 5,54) Anti-TPO Anti-La	25,2  3,3 10	—	—	—	—	Pérdida recurrente en el 70% se asocia con delección del alelo HLAG*01013/G*0105  Riesgo de pérdida del 30% durante el primer embarazo (Anticoagulante lúpico y/o anticardiolipina positivos)  Pérdida recurrente en LES (Anti-DNA en títulos altos)  Historia obstétrica de dos o más pérdidas anteriores incrementa el riesgo de nueva pérdida en un 70% (Anticoagulante lúpico y/o anticardiolipina)	Tamizaje preconcepcional en mujeres con antecedente de pérdida fetal	(110) (111) (112)
Hipotiroidismo Autoinmune	DRB1*0301 DRB1*0304	2,7	Tiroglobulina Peroxidasa tiroidea Receptor de TSH	Anti-TG Anti-TPO Anti-receptor de TSH	25 32	—	84 97	86 91	20	Los títulos de anti-TPO son proporcionales al grado de infiltración linfocitaria antes de las manifestaciones clínicas o de la elevación de la TSH  Anti-TPO positivo es predictor de hipotiroidismo en hombres asintomáticos con TSH >6 mU/L (OR 44).  Anti-TPO positivo es predictor de hipotiroidismo en mujeres asintomáticas con TSH >6 mU/L (OR 8).  Hipotiroidismo en individuos con TSH normal, Anti-TG y Anti-TPO positivos (OR 25 y 8 en hombres y mujeres respectivamente)  Hipotiroidismo en individuos con TSH elevada, T4 libre normal, Anti-TG y Anti-TPO positivos (OR 38 y 173 en hombres y mujeres respectivamente)  Tiroiditis posparto (anti-TPO >1:1600 RR 50 %); la severidad se correlaciona con los títulos	Estratificación del riesgo en población general, individuos con hipotiroidismo subclínico y mujeres embarazadas	(105) (113) (114) (115)



Enfermedad de Addison Autoinmune	DRB1*0404	7,0	Enzima 21-hidroxilasa	(ACA-IgG)	—	—	—	—	El 10 % de los individuos con anti-21 hidroxilasa positivos y la presencia de los alelos DRB1*0401/0402 desarrollan Enf. de Addison	(42)
				Anti-21 hidroxilasa	20	70	0,3-10,8	—		(43)
				Anti-17 hidroxilasa	10	90	0,3-10	—	El 80% de los individuos con anti-21 hidroxilasa positivos y la presencia del alelo DRB1*0404 desarrollan Enf. de Addison	(116)
Diabetes mellitus tipo 1	DRB1*04 DRB1*1501 DRB1*0301 DRB1*0302	4,0 6,6 4,0	Células del islote pancreático Insulina GAD65 Proteína similar a la fosfatasa de tirosina	ICA Anti-insulina GAD IA-2	46 60 72	43 29 42 55	81 25 69 69	— — 4,5 1,7	Anti-21 hidroxilasa positivo en niños, se correlaciona con Enf. de Addison en la adultez (90%) Individuos con dos o más anticuerpos positivos desarrollan diabetes en los siguientes 10 años (RR 50) En hermanos de pacientes diabéticos, la presencia de cuatro, tres, dos, uno o ningún anticuerpo incrementa el riesgo de diabetes (RR de 70, 25, 2, 0.8 respectivamente) La presencia del alelo DQB1*302/*02 está relacionada con anticuerpos positivos (GAD, IA-2 o anti-insulina) Diabetes tipo 1 gestacional (anti-GAD y AI-2 positivos) Diabetes posparto (anti-GAD y AI-2 positivos)	(117) (118) (119) (120) (121) (122) (123) (124) (125)
Esclerosis Múltiple	DRB1*04 DRB1*1501 DRB1*0102	32 (OR) 4	MOG MBP	Anti-MOG+ /MBP + Anti-MOG +/MBP - Anti-MOG -/MBP +	95 83 45	31,6 76,5	0,75 0,14 0,13	— — —	Durante primer episodio desmielinizante, la detección de anti-MOG+/MBP+ predice conversión temprana y definitiva a EM. En individuos asintomáticos la detección de anti-MOG+/MBP+, predice la aparición del primer episodio desmielinizante durante el primer año (95%).	(44) (126) (127)

<sup>a</sup> Tiempo en años en la detección del autoanticuerpo antes de la aparición clínica de la enfermedad.

<sup>b</sup> Alelos HLA y anticuerpos predictores de algunas manifestaciones clínicas específicas en individuos diagnosticados (La presencia concomitante de grupos de susceptibilidad HLA y autoanticuerpos incrementa exponencialmente el riesgo).

<sup>c</sup> Estrategias en prevención primaria y uso de medicamentos en estudio; ninguno ha demostrado hasta ahora evitar la aparición de la enfermedad autoinmune.

<sup>d</sup> Anticuerpos no específicos en síndrome antifosfolípido primario.

<sup>e</sup> No son predictores específicos de síndrome antifosfolípido, su presencia indica riesgo elevado de fenómenos tromboticos y recurrencias.

<sup>f</sup> Tamizaje eventualmente aplicable a mujeres con enfermedad autoinmune establecida; no extrapolable a la población general.

<sup>g</sup> Terapia inmunomoduladora en desarrollo.

algunas sustancias químicas (56), vacunación, infecciones (57), exposición a luz ultravioleta, consumo de anticonceptivos orales (58), cigarrillo (59) y estrés (60) (Figura 1). En la Tabla 3 se resumen los principales factores de riesgo genéticos, la presencia de autoanticuerpos en diferentes EAI, así como factores de riesgo adicionales que llevan a la posibilidad de predecir diversas manifestaciones clínicas en las EAI.

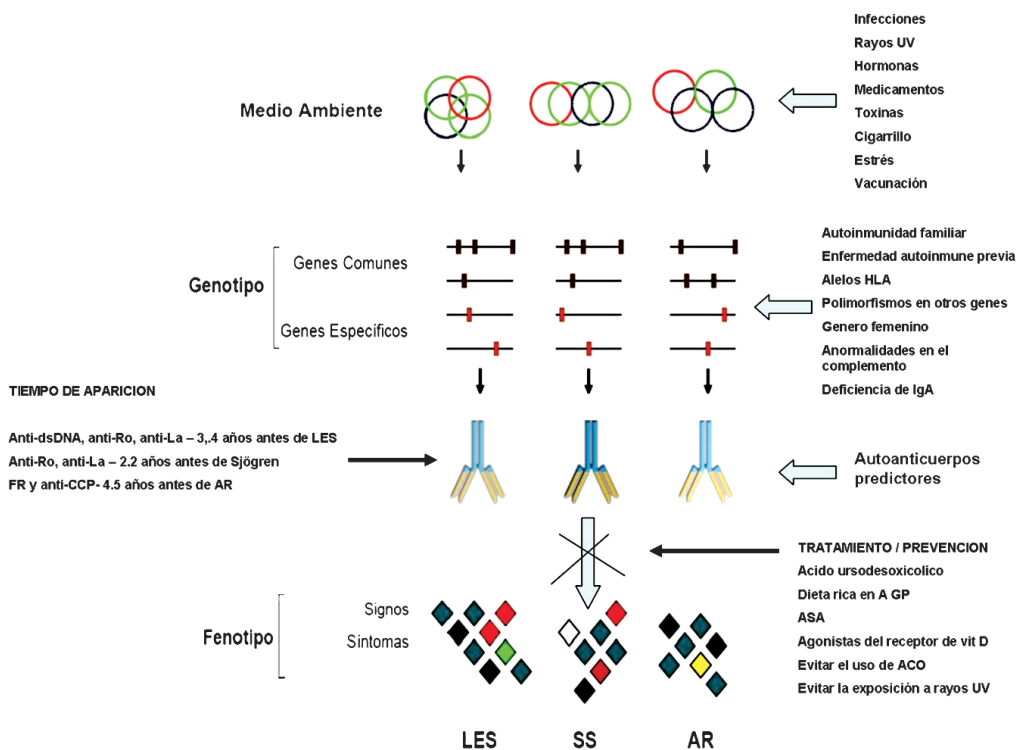
**¿Qué es predicción y cómo se calcula?**

La predicción es la facultad de prever la futura presencia de una enfermedad y se calcula con base en la prevalencia de uno o de varios indicadores de riesgo, que por lo general aumentan la probabilidad de desarrollarla (61). La determinación del riesgo se establece a través de una comparación con respecto a un grupo control no expuesto (62) y la estimación se realiza a través del cálculo del riesgo relativo, ya sea de manera directa (Riesgo Relativo-RR) en estudios prospectivos,

o en estudios retrospectivos de cohortes, o de manera indirecta (Razón de Disparidad-OR), en estudios de casos y controles (63).

Una vez establecido el riesgo en un individuo dado (RR), se pueden implementar estrategias de prevención primaria y en otros casos de prevención secundaria, cuando se considera al individuo en inminente riesgo de enfermarse (64). La predicción de una enfermedad se debe correlacionar, en cualquier caso, con la probabilidad *a priori* que tiene el individuo de desarrollarla, es decir, con la probabilidad pre test de tener un diagnóstico específico. Esta probabilidad (*Odds pre-test*) se define como aquella de que un individuo desarrolle la enfermedad, sobre la probabilidad de no desarrollarla, antes de aplicar la prueba (65).

Al analizar las características de una prueba diagnóstica es necesario estudiar su sensibilidad y su especificidad, es decir, su capacidad de discriminar entre individuos



**FIGURA 1. Predicción y prevención de las enfermedades autoinmunes (EAI).** Diferentes factores de riesgo (genéticos, ambientales y otros eventos estocásticos) están involucrados en la génesis de las EAI. Estos se agrupan en un fenotipo determinado y constituyen una enfermedad autoinmune dada. La exposición a factores ambientales conlleva a determinado individuo a producir autoanticuerpos detectables, predictores de EAI específicas. Diversas estrategias de prevención adicionales a las modificaciones en el estilo de vida se han intentado, dentro de ellas el uso de ácido ursodesoxicólico en el caso de cirrosis biliar primaria, el uso de aspirina en el caso de síndrome antifosfolípido, la vitamina D en artritis reumatoide y por último, evitar la exposición a luz UV, el uso de anticonceptivos orales y una dieta rica en ácidos grasos poli-insaturados en LES.

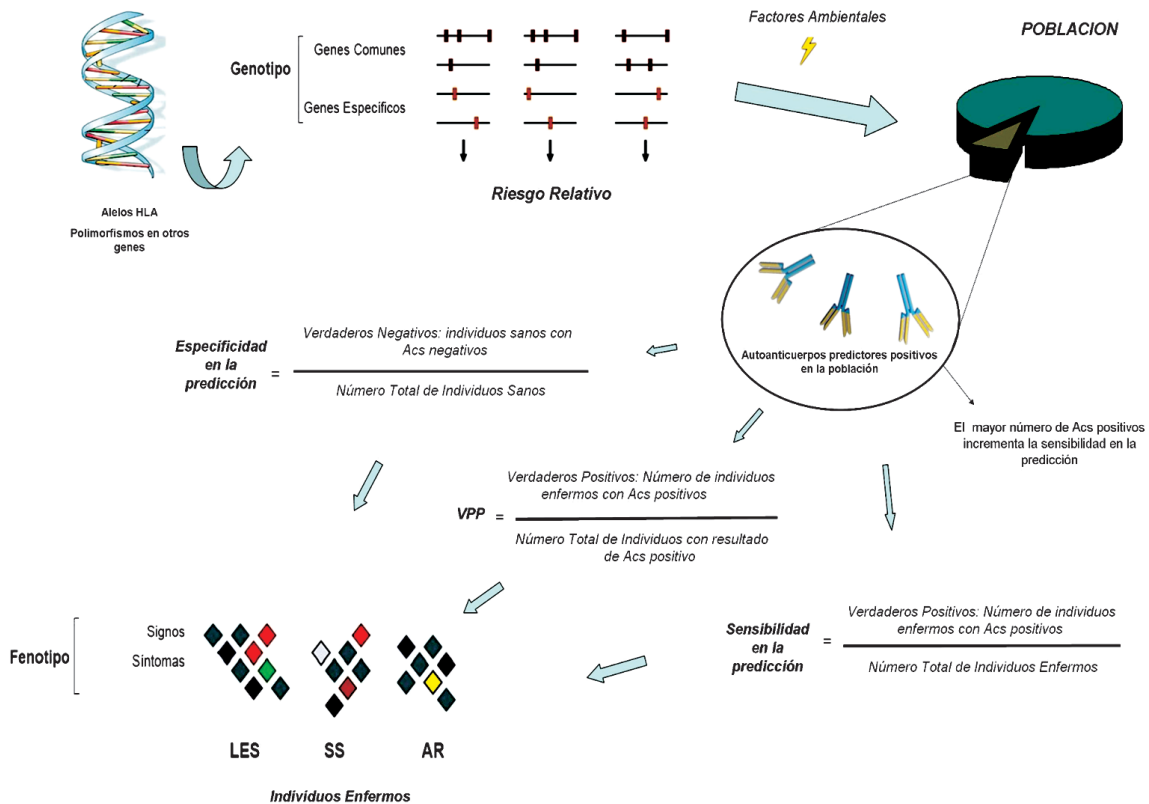
sanos y enfermos (Figura 2). Sin embargo, aunque la sensibilidad y la especificidad son características intrínsecas de una prueba diagnóstica que permiten establecer su validez, es necesario aclarar que no proporcionan una información exacta para la toma de decisiones clínicas con base en el resultado (66).

**Predicción cuantitativa**

Para obtener una información exacta de las dos propiedades de una prueba (sensibilidad y especificidad), debemos realizar un ejercicio de hipótesis diagnósticas diferenciales, estimando numérica y objetivamente la probabilidad pre-prueba o pre-test de cada diagnóstico y luego de realizar la prueba, convertir su resultado en una probabilidad post-test de que el paciente tenga o no la enfermedad.

La probabilidad pre-test de que un paciente tenga la enfermedad se calcula con base en la prevalencia de la enfermedad en la población. Para calcular la probabilidad pre-test, en los ejemplos aquí presentados, la prevalencia del lupus eritematoso sistémico no ha sido estimada en Colombia, pero su ocurrencia en el mundo es de un caso en mil (0,1%).

Aunque la sensibilidad y especificidad de una prueba son útiles para evaluar las características generales de una prueba, no permiten determinar en un paciente dado, la probabilidad de que tenga la enfermedad sospechada. Los cocientes de probabilidades, o *likelihood ratios* (LR), si permiten calcular esta probabilidad y se pueden aplicar a cualquier parámetro diagnóstico: síntoma, hallazgo en examen físico o prueba diagnóstica.



**FIGURA 2. Estimación de la predicción en enfermedades autoinmunes.** Establecer la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo de determinados anticuerpos en una población dada, permite establecer el riesgo en individuos sanos de padecer determinada enfermedad autoinmune en base a la presencia o ausencia de anticuerpos y/o alelos de susceptibilidad, antes de la aparición de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

El LR de una prueba describe la relación de probabilidades definido como (66):

$$LR = \frac{\text{Probabilidad de que una prueba resulte en alguien con enfermedad}}{\text{Probabilidad de que la misma prueba resulte en alguien sin la enfermedad}}$$

Ya que usualmente no se usan pruebas perfectas o "gold standard", los resultados de una prueba pueden incrementar o disminuir la posibilidad de enfermedad con mayor exactitud y precisión. Los valores del LR van de cero a infinito, rango en el que un valor de cero descarta por completo la enfermedad, un valor de uno no modifica la probabilidad de enfermedad, un valor mayor o igual a tres incrementa notablemente la probabilidad de enfermar y un valor de infinito confirma indudablemente la enfermedad. Los LR también pueden ser positivos o negativos, de manera tal que un LR positivo se refiere a la presencia del hallazgo (resultado positivo) y un LR negativo a la ausencia de éste (resultado negativo).

Para una prueba positiva el LR positivo se calcula así:

$$LR (+) = \frac{\text{sensibilidad}}{1 - \text{especificidad}}$$

Esto indica la proporción de pacientes con la enfermedad que tienen un hallazgo (síntoma, signo o resultado de una prueba), dividido por la proporción de pacientes sin la enfermedad que tienen el mismo hallazgo (66).

De manera similar, un LR negativo se calcula dividiendo la proporción de pacientes con la enfermedad que no tienen un hallazgo (síntoma, signo o resultado de una prueba) entre la proporción de pacientes sin la enfermedad que tampoco no tienen el mismo hallazgo (66):

$$LR (-) = \frac{1 - \text{sensibilidad}}{\text{especificidad}}$$

Es fácil entonces calcular los valores LR positivos y negativos para cualquier prueba diagnóstica reportada en la literatura, al igual que para aspectos del examen físico a los que se les ha descrito la sensibilidad y la especificidad.

Para estimar la probabilidad de enfermedad después de haber obtenido el resultado de una prueba se deben

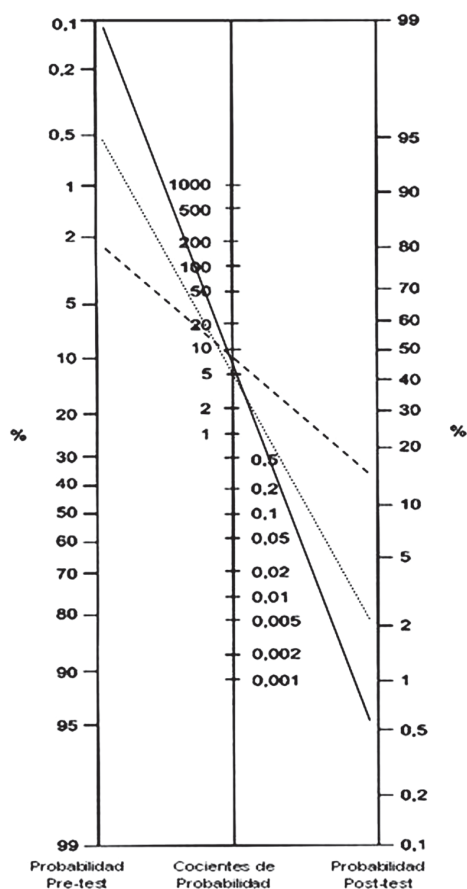
hacer otros cálculos. El LR se debe multiplicar por el Odds pre-test, derivado previamente de la probabilidad pre-test, para conseguir el Odds pos-test y convertir a éste, en la probabilidad pos-test. Estos cálculos se realizan de manera sencilla utilizando el nomograma de Fagan (66). Se localiza la probabilidad pre-test en la primera columna (a la izquierda) y trazando una línea que pase por el LR determinado, se puede calcular la probabilidad pos-test en la columna de la derecha (Figura 3). Existen también programas, o paquetes sistematizados para computadoras (software), o ayudantes personales digitales (PDA: *Personal Digital Assistant*), que calculan la probabilidad pos-test con base en la probabilidad pre test y el LR (66).

#### Aplicación de la predicción cuantitativa en los casos N° 1 y N° 2

Para el caso No. 1 y con base en la prevalencia mundial informada, la probabilidad pre-test es de 0,1%; el LR positivo de los ANAs (se utiliza el LR positivo ya que la prueba fue positiva en la paciente) es de 4,71 y se calcula con base en la sensibilidad y especificidad informadas para la prueba, esto es, 99% y 79% respectivamente.  $LR(+) = \text{Sensibilidad} / (1 - \text{especificidad}) = 99/21$ . Veamos ahora como se utiliza en el nomograma de Fagan (figura3):

Se ubica a la derecha la probabilidad pre-test de la paciente (0,1%), se traza una línea (línea continua en la figura 3) que cruza por 4,71 (LR positivo, dado que los ANAs fueron positivos) y en la columna de la derecha se obtiene entonces la probabilidad pos-test. Para este caso la probabilidad de tener lupus luego de obtener el resultado de ANAs positivo sube de 0,1% (pre-test) a 0,5% (pos-test). Si se parte de esta probabilidad y se vuelve a realizar el cálculo teniendo en cuenta que el Anti Sm fue positivo (sensibilidad 24% y especificidad 95%) con un  $LR (+) = 24/5 = 4,8$  y cruzando este en el nomograma de Fagan (línea punteada en la figura 3), la nueva probabilidad de tener lupus en esta paciente (pos-test) luego de obtener anti Sm positivo sube a 2%, por lo que se sigue de acuerdo en continuar con un tratamiento de observación.

Al realizar los mismos cálculos para el caso No. 2, la probabilidad pre-test con ANAs positivos es de 0,5%, la linfopenia presente (sensibilidad 46%, especificidad 89% según Tan *et al*) con LR (+) de 4,18 eleva la probabilidad pos-test de tener LES a 2,1% y partiendo de esta probabilidad con el resultado de Anti ADN



**FIGURA 3: Nomograma de Fagan.** Aplicación de la predicción cuantitativa en los casos clínicos N° 1 y N° 2.

positivo (sensibilidad 67% y especificidad 92% según Tan *et al*) con un LR (+) de 8,38 la probabilidad final de tener LES para la paciente es de 15,2% (línea de guiones en la figura 3) probabilidad por la que se toma la decisión de iniciar un tratamiento.

No es fácil tomar la decisión de intervenir o no a un paciente, basándose en una probabilidad del 15% de tener LES (caso No.2), frente a una probabilidad del 2% (caso No. 1) luego de haber realizado múltiples pruebas de laboratorio. Estas herramientas permiten entonces una aproximación cuantitativa a la predicción diagnóstica, pudiéndose llegar de manera más objetiva a la decisión de intervenir o no al paciente, dejando de lado los términos subjetivos que constantemente se escuchan (“Tal vez”, “quizás”, “de pronto”, “probablemente” tenga la enfermedad) y teniendo siempre en cuenta la experiencia del observador y la preferencia del paciente.

### Riesgo de la predicción de las EAI

Las técnicas recientemente desarrolladas en el campo de la proteómica auguran la posibilidad de identificar varias docenas de diferentes autoanticuerpos a partir de una misma muestra, lo que se conoce como rastreo múltiple (67). Esto, sin duda, abre un abanico de oportunidades sin precedentes; por un lado, permite definir perfiles de autoanticuerpos específicos para cada EAI y para cada individuo y por otro, establecer un seguimiento inmunológico individual, disponer de un pronóstico basado en la relación de ciertos autoanticuerpos con la evolución de la enfermedad y finalmente, en un futuro cercano, instaurar terapias dirigidas y específicas para cada paciente (68).

No obstante, la consideración de esta nueva tecnología merece una juiciosa reflexión. Aunque se carece de estudios prospectivos que permitan evaluar las características intrínsecas del rastreo múltiple en el diagnóstico de EAI, se ha determinado que la adición de muchas pruebas reduce su sensibilidad y su especificidad, debido al incremento de errores de tipo I o falsos positivos (69). El advenimiento de estas nuevas técnicas conlleva al aumento inesperado de resultados positivos durante el rastreo de autoanticuerpos, por el hecho de no ser solicitados por el médico, con base a una sospecha clínica (70). De esta manera, la probabilidad pre test de tener una enfermedad se establecería *a priori* y no necesariamente justificaría la realización de la prueba. Lo anterior supone una encrucijada para el médico, si tomara decisiones clínicas con base en la información obtenida a partir de dichos resultados. Es de señalar que estas pruebas no son infalibles, su sensibilidad y su especificidad no son del 100% y su positividad se debe correlacionar con los títulos (71). En nuestros dos casos clínicos no es posible determinar si las pacientes desarrollarán LES en el término de meses o de años y tampoco podemos predecir si definitivamente lo desarrollarán, debido a que no poseemos información que permita discernir el desenlace final de su sintomatología leve y su perfil inmunológico actual.

### Consideraciones éticas

El desarrollo de técnicas para la identificación de múltiples autoanticuerpos constituye uno de los avances más importantes de las últimas décadas, eventualmente aplicables en pruebas de tamizaje en la población general y estudios familiares de pacientes con EAI. Sin



embargo, el costo para el sistema de salud es demasiado alto y las enfermedades autoinmunes, tomadas cada una individualmente, no alcanzan una incidencia superior a moderada. Adicionalmente, la precisión en la predicción aumenta a medida que evoluciona la enfermedad y se acerca al inicio de los síntomas (72) y de manera inversa, los métodos de prevención disminuyen su eficacia con el progreso en la historia natural de la enfermedad. ¿Cuándo, entonces, empezar el tratamiento? Hacerlo de manera temprana aumenta la probabilidad de tratar individuos que no desarrollarán la enfermedad, pero existe también la opción de tratar solamente a aquellos individuos que se consideren en mayor riesgo, cuya probabilidad pre-test y pos-test lo justifique y de esta manera individualizar los casos (64). Finalmente, comunicarle a un individuo acerca del riesgo que presenta para la aparición de una enfermedad crónica y de alto costo es una tarea socialmente compleja (73), además de que también surgen interrogantes relacionados con el hecho de si realmente los pacientes desearían conocer esta información y de si se deben o no, tamizar en nuestro medio, en ausencia de un método establecido (64). En los sistemas de salud, la presencia de una “preexistencia” de este tipo limitaría el acceso del individuo a una atención adecuada e inclusive, lo afectaría desde el punto de vista emocional y laboral. Un balance “riesgo-beneficio” difícil de asumir, que eventualmente conllevaría a más inconvenientes para los pacientes.

## Conclusiones

La predicción de la aparición de enfermedades autoinmunes parece, a la luz de los avances en la identificación de predictores genéticos e inmunológicos, pasar del mito a la realidad. En efecto, la historia natural de las enfermedades autoinmunes, que supone la presencia de una susceptibilidad genética de base, se traduce con el tiempo, en la aparición de autoanticuerpos de riesgo, hecho que implica una ventana de tiempo previa a las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Esta ventana representa entonces, una oportunidad para la predicción y para la prevención a través de intervenciones dirigidas. Una vez establecida la predicción, es importante identificar los factores que aumentan el riesgo de desenlaces indeseables, para generar de esta manera, intervenciones en aquellos individuos con mayor probabilidad de exposición (74). Estas estrategias son las que se conocen como prevención primaria. Cuando la enfermedad ya está

presente, la prevención es secundaria y corresponde a intervenciones tempranas dirigidas a evitar el progreso de la enfermedad y la aparición de complicaciones (74). Si bien el empleo de biomarcadores predictores permite hacer más objetivo el riesgo, su aplicación en la práctica clínica se debe hacer con precaución, especialmente ahora, cuando la introducción de múltiples técnicas de detección estarán prontamente disponibles en los laboratorios clínicos (75). Finalmente, es necesario realizar estudios prospectivos que nos permitan establecer los parámetros adecuados para validar factores predictores en nuestro medio y es el momento de preguntarse que tan preparados estamos para interpretar y para utilizar apropiadamente la avalancha de información que las nuevas técnicas en proteómica pudiesen aportar. Paralelamente, es imperante la realización de estudios de prevalencia de las enfermedades autoinmunes en nuestro medio, pues al conocerla, se puede calcular para cada individuo la probabilidad pre-test de presentar la enfermedad clínicamente establecida.

## Glosario

<b>ACA</b>	Anticuerpos contra-células de la corteza suprarrenal
<b>ACL</b>	Anticuerpos anticardiolipina
<b>ACO</b>	Anticonceptivos orales
<b>ACS</b>	Anticuerpos
<b>ACV</b>	Accidente cerebrovascular
<b>AGA</b>	Anticuerpos IgA contra la proteína gladina
<b>AGP</b>	Ácidos grasos poli-insaturados
<b>ALC-1</b>	Anticuerpos contra el citosol hepático
<b>AMA</b>	Anticuerpos anti-mitocondriales
<b>ANAs</b>	Anticuerpos antinucleares
<b>ANAs</b>	Anticuerpos antinucleares
<b>Anti-CCP</b>	Péptido cíclico citrulinado
<b>Anti-dsDNA</b>	Anticuerpos contra ADN de doble cadena
<b>Anti-HS</b>	Anticuerpos contra histona
<b>Anti-jo1</b>	Anticuerpos contra t-RNA histidil- sintetasa
<b>Anti-La</b>	Anticuerpos contra la fosfoproteína nuclear La
<b>Anti-MBP</b>	Anticuerpos contra la proteína básica de la mielina
<b>Anti-MOG</b>	Anticuerpos contra la glicoproteína mielínica del oligodendrocito
<b>Anti-PL</b>	Anticuerpos antifosfolípido
<b>Anti-Rnp</b>	Anticuerpos contra ribonucleoproteína
<b>Anti-Ro</b>	Anticuerpos contra la proteína Ro
<b>Anti-scl70</b>	Topoisomerasa 1
<b>Anti-Sm</b>	Anticuerpos contra músculo liso
<b>Anti-TG</b>	Anticuerpos contra tiroglobulina
<b>Anti-TPO</b>	Anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea
<b>AR</b>	Artritis reumatoide
<b>ASA</b>	Ácido acetil salicílico
<b>ASCA</b>	Anticuerpos anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<b>C<sub>1q</sub></b>	Primer componente de la vía clásica del complemento



<b>CBP</b>	Cirrosis biliar primaria
<b>E. coli</b>	<i>Escherichia coli</i>
<b>EAI</b>	Enfermedad autoinmune familiar
<b>EC</b>	Enfermedad de Crohn
<b>EJ</b>	Anticuerpos contra t-RNA glicil-sintetasa
<b>EM</b>	Esclerosis múltiple
<b>ENA</b>	Anticuerpos contra antígenos extractables del núcleo
<b>ER</b>	Epitope reumatoide
<b>ESP</b>	Especificidad
<b>FR</b>	Factor reumatoide
<b>GAD65</b>	Anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico de 65 kD
<b>HAI</b>	Hepatitis autoinmune
<b>HLA</b>	Antígeno leucocitario humano
<b>HMG1/2</b>	Proteínas cromosomales no-histona de alta movilidad (recombinación y reparación del DNA)
<b>HTP</b>	Hipertensión pulmonar
<b>IA-2</b>	Anticuerpos contra la tirosina fosfatasa
<b>IAM</b>	Infarto agudo de miocardio
<b>ICA</b>	Anticuerpos contra la célula del islote pancreático
<b>LES</b>	Lupus eritematoso sistémico
<b>LKM-1</b>	Anticuerpos antimicrosomales tipo 1 en hígado y riñón
<b>PP</b>	Parto pretérmino
<b>RCIU</b>	Restricción del crecimiento intrauterino
<b>REF</b>	Referencia
<b>SAP</b>	Síndrome antifosfolípido
<b>SE</b>	Epitope compartido
<b>SEN</b>	Sensibilidad
<b>SLA</b>	Anticuerpos contra el antígeno soluble hepático
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central
<b>SRP</b>	Proteína de reconocimiento de señal
<b>SS</b>	Síndrome de Sjögren
<b>TEP</b>	Tromboembolismo pulmonar
<b>TSH</b>	Hormona estimulante de la tiroides
<b>Ttg1</b>	Anticuerpos contra endomisio 1
<b>Ttg3</b>	Anticuerpos contra la proteína transglutaminasa epidérmica 3
<b>TVP</b>	Trombosis venosa profunda
<b>UV</b>	Luz ultravioleta
<b>Vit D</b>	Vitamina D
<b>VPP</b>	Valor predictivo positivo

## Referencias

- Blank M, Gershwin ME. Autoimmunity: From the mosaic to the kaleidoscope. *J Autoimmunity* 2008; 30: 1-4.
- Heward J, Gough SC. Genetic susceptibility to the development of autoimmune disease. *Clin Sci (Lond)*; 1997; 93: 479-91.
- Lie BA, Thorsby E. Several genes in the extended human MHC contribute to predisposition to autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 526-31.
- Michou L, Lasbleiz S, Rat AC, Migliorini P, Balsa A, Westhovens R, et al. Linkage proof for PTPN22, a rheumatoid arthritis susceptibility gene and a human autoimmunity gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 1649-54.
- Bizzaro N. Autoantibodies as predictors of disease: The clinical and experimental evidence. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 325-33.
- Devendra D, Yu L, Eisenbarth GS. Endocrine autoantibodies. *Clin Lab Med* 2004; 24: 275-303.
- Shepshelovich D, Shoenfeld Y. Prediction and prevention of autoimmune diseases: additional aspects of the mosaic of autoimmunity. *Lupus* 2006; 15: 183-90.
- Dejckhamron P, Menon RK, Sperling MA. Childhood diabetes mellitus: Recent advances & future prospects. *Indian J Med Res* 2007; 125: 231-50.
- Parker E, Gould T, Fleming M. Ethics in health promotion-reflections in practice. *Health Promot J Austr* 2007; 18: 69-72.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.
- Priori R, Medda E, Conti F, Cassara EA, Danieli MG, Gerli R, et al. Familial autoimmunity as a risk factor for systemic lupus erythematosus and vice versa: a case-control study. *Lupus* 2003; 12: 735-40.
- Hansson T, Dannaeus A, Kraaz W, Sjöberg O, Klareskog L. Production of antibodies to gliadin by peripheral blood lymphocytes in children with celiac disease: the use of an enzyme-linked immunospot technique for screening and follow-up. *Pediatr Res* 1997; 41: 554-9.
- Heinlen LD, McClain MT, Merrill J, Akbarali YW, Edgerton CC, Harley JB. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2344-51.
- Siegert CE, Daha MR, Tseng CM, Coremans IE, van Es LA, Breedveld FC. Predictive value of IgG autoantibodies against C1q for nephritis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 851-6.
- Thorsby E, Lie BA. HLA associated genetic predisposition to autoimmune diseases: Genes involved and possible mechanisms. *Transpl Immunol* 2005; 14: 175-82.
- Delgado-Vega AM, Martin J, Granados J, Anaya JM. Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis: what to expect from Latin America?. *Biomedica* 2006; 26: 562-84.
- Jhon S, Shephard N, Liu G, Zeggini E, Cao M, Chen W, et al. Whole-genome scan, in a complex disease, using 11,245 single-nucleotide polymorphisms: comparison with microsatellites. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 54-64.
- Serrano NC, Millan P, Páez MC. Non-HLA associations with autoimmune diseases. *Autoimmunity Rev* 2006; 5: 209-14.
- Chelala C, Duchatelet S, Joffret ML, Bergholdt R, Dubois-Laforgue D, Ghandil P, et al. PTPN22 R620W functional variant in type 1 diabetes and autoimmunity related traits. *Diabetes* 2007; 56: 522-6.
- Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC, et al. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1216-25.
- Ye D, Pan F, Zhang K, Li X, Xu J, Hao J. A novel single-nucleotide polymorphism of the Fcγ receptor IIIa gene is associated with genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in Chinese populations: a family-based association study. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 553-7.
- Ittiprasert W, Kantachuevesiri S, Pavasuthipaisit K, Verasertnyom O, Chaomthum L, Totemchokchayakarn K, et al. Complete deficiencies of complement C4A and C4B including 2-bp insertion in codon 1213 are genetic risk factors of systemic lupus erythematosus in Thai populations. *Journal of Autoimmunity*. 2005; 25: 77-84.
- Quaglietta L, te Velde A, Staiano A, Troncone R, Hommes DW. Functional consequences of NOD2/CARD15 mutations

- in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 529-39.
24. Han S, Zhang S, Zhang W, Li R, Li Y, Wang Z, et al. CTLA4 polymorphisms and ophthalmopathy in Graves' disease patients: association study and meta-analysis. *Hum Immunol* 2006; 67: 618-26.
  25. Onengut-Gumuscu S, Buckner JH, Concannon P. A haplotype-based analysis of the PTPN22 locus in type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 2883-9.
  26. Chung SA, Criswell LA. PTPN22: its role in SLE and autoimmunity. *Autoimmunity* 2007; 40: 582-90.
  27. Adelman MK, Schluter SF, Robey IF, Marchalonis JJ. Natural and autoantibodies to human T-cell receptor Vbeta segments: potential roles in immunomodulation. *Crit Rev Immunol* 2007; 27: 221-32.
  28. Lequerre T, Jouen F, Brazier M, Claysens S, Klemmer N, Menard JF, et al. Autoantibodies, metalloproteinases and bone markers in rheumatoid arthritis patients are unable to predict their responses to infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 446-53.
  29. Machold KP, Stamm TA, Nell VP, Pflugbeil S, Aletaha D, Steiner G, et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 342-9.
  30. Radic M, Martinovic Kaliterna D, Ljusic D. The level of anti-topoisomerase I antibodies highly correlates with metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints flexion contractures in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 407-12.
  31. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 709-15.
  32. Kuijpers JL, Pop VJ, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM. Prediction of post partum thyroid dysfunction: can it be improved? *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 36-43.
  33. Wandstrat AE, Carr-Johnson F, Branch V, Gray H, Fairhurst AM, Reimold A, et al. Autoantibody profiling to identify individuals at risk for systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2006; 27: 153-60.
  34. Arbuckle MR MM, Rubertsen M, et al. Autoantibodies are present years before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 1526-33.
  35. Schwartz N, Shoenfeld Y, Barzilai O, Cervera R, Font J, Blank M, et al. Reduced placental growth and hCG secretion in vitro induced by antiphospholipid antibodies but not by anti-Ro or anti-La: studies on sera from women with SLE/PAPS. *Lupus* 2007; 16: 110-20.
  36. Inoue K, Hirohara J, Nakano T, Seki T, Sasaki H, Higuchi K, et al. Prediction of prognosis of primary biliary cirrhosis in Japan. *Liver* 1995; 15: 70-7.
  37. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2437-44.
  38. Kassin SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1275-84.
  39. Lockshin MD. Antiphospholipid antibody: future developments. *Lupus* 1994; 3: 309-11.
  40. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus* 2007; 16: 39-45.
  41. Torzecka JD, Wozniak K, Kowalewski C, Waszczykowska E, Sysa-Jedrzejowska A, Pas HH, et al. Circulating pemphigus autoantibodies in healthy relatives of pemphigus patients: coincidental phenomenon with a risk of disease development? *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 239-43.
  42. Coco G, Dal Pra C, Presotto F, Albergoni MP, Canova C, Pedini B, et al. Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1637-45.
  43. Betterle C, Coco G, Zanchetta R. Adrenal cortex autoantibodies in subjects with normal adrenal function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 85-99.
  44. Rauer S, Euler B, Reindl M, Berger T. Antimyelin antibodies and the risk of relapse in patients with a primary demyelinating event. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 739-42.
  45. Tuomilehto J, Zimmet P, Mackay IR, Koskela P, Vidgren G, Toivanen L, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin-dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. *Lancet* 1994; 343: 1383-5.
  46. Truyen I, De Grijse J, Weets I, Kaufman L, Pipeleers L, Nanos N, et al. Identification of prediabetes in first-degree relatives at intermediate risk of type I diabetes. *Clin Exp Immunol* 2007; 149: 243-50.
  47. Ravirajan CT, Rowse L, MacGowan JR, Isenberg DA. An analysis of clinical disease activity and nephritis-associated serum autoantibody profiles in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Rheumatology* 2001; 40: 1405-1412.
  48. Waltuck J, Buyon JP. Autoantibody-associated congenital heart block: outcome in mothers and children. *Ann Intern Med* 1994; 120: 544-51.
  49. Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, Laskin CA. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30: 2127-32.
  50. Toloza SM, Uribe AG, McGwin G, Jr., Alarcon GS, Fessler BJ, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3947-57.
  51. Eber T, Chapman J, Shoenfeld Y. Anti-ribosomal P-protein and its role in psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: myth or reality? *Lupus* 2005; 14: 571-5.
  52. Gomez-Puerta JA, Martín H, Amigo MC, Aguirre MA, Camps MT, Cuadrado MJ, et al. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 225-30.
  53. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann. Intern. Med* 1992; 117: 997-1002.
  54. Brey RL, Abbott RD, Curb JD, Sharp DS, Ross GW, Stallworth CL, et al. B2-Glycoprotein 1-dependent cardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction, The Honolulu Heart program. *Stroke* 2001; 32: 1701-6.
  55. Shoenfeld Y. The kaleidoscope of autoimmunity. *Autoimmunity* 1993; 15: 245-52.
  56. Holsapple MP. Autoimmunity by pesticides: a critical review of the state of the science. *Toxicol Lett* 2002; 127: 101-9.
  57. Orbach H, Shoenfeld Y. Vaccination infection and autoimmunity: myth and reality VIAMR 2005-10-26-28, Beau-Rivage Palace Hotel, Lausanne, Switzerland. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 261-6.
  58. McMurray RW. Estrogen, prolactin, and autoimmunity: actions and interactions. *Int Immunopharmacol* 2001; 1: 995-1008.

59. Pontikides N, Krassas GE. Influence of cigarette smoking on thyroid function, goiter formation and autoimmune thyroid disorders. *Hormones (Athens)* 2002; 1: 91-8.
60. Tsatsoulis A. The role of stress in the clinical expression of thyroid autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1088:382-95.
61. Collins CD, Purohit S, Podolsky RH, Zhao HS, Schatz D, Eckenrode SE, et al. The application of genomic and proteomic technologies in predictive, preventive and personalized medicine. *Vascul Pharmacol* 2006; 45: 258-67.
62. Barker JM, Barriga KJ, Yu L, Miao D, Erlich HA, Norris JM, et al. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3896-902.
63. Nicodemus KK. catmap: Case-control And TDT Meta-Analysis Package. *BMC Bioinformatics* 2008; 9: 130 (Epub ahead of print).
64. Atkinson MA. ADA Outstanding Scientific Achievement Lecture 2004. Thirty years of investigating the autoimmune basis for type 1 diabetes: why can't we prevent or reverse this disease? *Diabetes* 2005; 54: 1253-63.
65. Claus EB, Risch N, Thompson WD. The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 28: 115-20.
66. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 2: likelihood ratios, pre- and post-test probabilities and their use in clinical practice. *Acta Paediatr* 2007; 96: 487-91.
67. Moder KG, Wener MH, Weisman MH, Ishimori ML, Wallace DJ, Buckeridge DL, et al. Measurement of antinuclear antibodies by multiplex immunoassay: a prospective, multicenter clinical evaluation. *J Rheumatol* 2007; 34: 1417-22.
68. Villalta D, Tozzoli R, Tonutti E, Bizzaro N. The laboratory approach to the diagnosis of autoimmune diseases: Is it time to change? *Autoimmunity Reviews* 2007; 6: 359-365.
69. Bidoli E, Villalta D. Epidemiological and ethical aspects of multiplex autoantibody testing. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 354-8.
70. Bagnasco M, Grassia L, Pesce G. The management of the patient with unexpected autoantibody positivity. *Autoimmunity Reviews*. 2007; 6: 347-353.
71. Tonutti E., Visentini D, Bizzaro N. Interpretative comments on autoantibody tests. *Autoimmunity Reviews*. 2007; 6: 341-346.
72. Luggen M, Belhorn L, Evans T, Fitzgerald O, Spencer-Green G. The evolution of Raynaud's phenomenon: a longterm prospective study. *J Rheumatol* 1995; 22: 2226-32.
73. Crowson CS, Thorneau TM, Matteson EL, Gabriel SE. Primer: Demystifying risk--understanding and communicating medical risks. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 181-7.
74. Rao JK, Hootman JM. Prevention research and rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 119-24.
75. Tonutti E., Visentini D, Bizzaro N. Interpretative comments on autoantibody tests. *Autoimmunity Reviews*. 2007; 6: 341-346.
76. Wagner U, Kaltenhauser S, Sauer H, Arnold S, Seidel W, Hantzschel H, et al. HLA markers and prediction of clinical course and outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 341-51.
77. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007; 146: 797-808.
78. Meng C, Lockshin M. Pregnancy in lupus. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 348-51.
79. Cabral AR, Alarcon-Segovia D. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 387-92.
80. Schwartz N, Shoenfeld Y, Barzilai O, Cervera R, Font J, Blank M, et al. Reduced placental growth and hCG secretion in vitro induced by antiphospholipid antibodies but not by anti-Ro or anti-La: studies on sera from women with SLE/PAPS. *Lupus* 2007; 16: 110-20.
81. Tincani A, Nuzzo M, Motta M, Zatti S, Lojacono A, Faden D. Autoimmunity and pregnancy: autoantibodies and pregnancy in rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1069: 346-52.
82. Mtiraoui N, Zammiti W, Fekih M, Hider S, Almawi WY, Mahjoub T. Lupus anticoagulant and antibodies to beta2-glycoprotein I, annexin V, and cardiolipin as a cause of recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 2007; 88: 1458-61.
83. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 228-35.
84. Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Kampolis C, Moutsopoulos HM, Tzelepis GE. Determinants of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36: 392-6.
85. Radic M, Martinovic Kaliterna D, Ljusic D. The level of anti-topoisomerase I antibodies highly correlates with metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints flexion contractures in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 407-12.
86. Steen V, Medsger TA, Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516-22.
87. Steen V. Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 97-9.
88. Jolly M, Smaron M, Olsen Utset T, Ellman M. Are isolated antinucleolar antibodies a marker of scleroderma? *J Clin Rheumatol* 2003; 9: 291-5.
89. Kassar SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1275-84.
90. Owada K, Uchihara T, Ishida K, Mizusawa H, Watabiki S, Tsuchiya K. Motor weakness and cerebellar ataxia in Sjogren syndrome--identification of antineuronal antibody: a case report. *J Neurol Sci* 2002;197:79-84.
91. Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R, Antoni C, Petri M, Hochberg M, et al. One hundred anti-Ro (SS-A) antibody positive patients: a 10-year follow-up. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74: 109-30.
92. Salobir B, Sabovic M, Hojnik M, Cucnik S, Kveder T. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies of IgM class are linked to thrombotic disorders in young women without autoimmune disease. *Immunobiology* 2007; 212: 193-9.
93. Sanmarco M, Gayet S, Alessi MC, Audrain M, de Maistre E, Gris JC, et al. Antiphosphatidylethanolamine antibodies are associated with an increased odds ratio for thrombosis. A multicenter study with the participation of the European Forum on antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 2007; 97: 949-954.
94. Lopez LR, Dier KJ, Lopez D, Merrill JT, Fink CA. Anti-beta 2-glycoprotein I and antiphosphatidylserine antibodies are predictors of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Am J Clin Pathol* 2004; 121: 142-9.
95. van Hylckama Vlieg A, Montes R, Rosendaal FR, Hermida J. Auto-antibodies against endothelial protein C receptor and

- the risk of a first deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1449-54.
96. Martinez A, Nunez C, Martin MC, Mendoza JL, Taxonera C, Diaz-Rubio M, et al. Epistatic interaction between FCRL3 and MHC in Spanish patients with IBD. *Tissue Antigens* 2007; 69: 313-7.
  97. Gong Y, Huang Z, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic Acid for Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Using Bayesian Approach as Sensitivity Analyses. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1799-807.
  98. Invernizzi P, Lleo A, Podda M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 161-72.
  99. Washington MK. Autoimmune liver disease: overlap and outliers. *Mod Pathol* 2007; 20: S15-30.
  100. Czaja AJ. Autoantibodies in autoimmune liver disease. *Adv Clin Chem* 2005; 40: 127-64.
  101. Selmi C, Mackay IR, Gershwin ME. The immunological milieu of the liver. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 129-39.
  102. Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis and sclerosing cholangitis. *Autoimmunity* 2004; 37: 329-32.
  103. Krawitt EL. Autoimmune Hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54-66.
  104. Blackwell PJ, Hill PG, Holmes GK. Autoantibodies to human tissue transglutaminase: superior predictors of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1282-5.
  105. Ventura A, Not T, Tommasini A, Marzari R, Sblattero D. Autoantibodies as predictors of disease. *Lancet* 2004; 364: 1403-4.
  106. Donaldson MR, Firth SD, Wimpee H, Leiferman KM, Zone JJ, Horsley W, et al. Correlation of duodenal histology with tissue transglutaminase and endomysial antibody levels in pediatric celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 567-73.
  107. Mascheretti S, Schreiber S. Genetic testing in Crohn disease: utility in individualizing patient management. *Am J Pharmacogenomics* 2005; 5: 213-22.
  108. Preda CM, Vermeire S, Rutgeerts P, Joosens S, Diculescu M, Marica C, et al. Prevalence and significance of perinuclear anti-neutrophil antibodies (pANCA) in Romanian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Rom J Gastroenterol* 2005; 14: 357-60.
  109. Jaskowski TD, Litwin CM, Hill HR. Analysis of serum antibodies in patients suspected of having inflammatory bowel disease. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13: 655-60.
  110. Ruffatti A, Tonello M, Del Ross T, Cavazzana A, Grava C, Noventa F, et al. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost* 2006; 96: 337-41.
  111. Tripathi P, Naik S, Agrawal S. HLA-E and immunobiology of pregnancy. *Tissue Antigens* 2006; 67: 207-13.
  112. Varla-Leftherioti M, Keramitsoglou T, Spyropoulou-Vlachou M, Papadimitropoulos M, Kontopoulou-Antonopoulou V, Tsekoura C, et al. 14th International HLA and Immunogenetics Workshop: report from the reproductive immunology component. *Tissue Antigens* 2007; 69: S297-303.
  113. Kuijpers JL, Pop VJ, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM. Prediction of post partum thyroid dysfunction: can it be improved? *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 36-43.
  114. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity* 2004; 37: 337-340.
  115. Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocrine Reviews*. 2003; 24: 694-717.
  116. Betterle C, Lazzarotto F, Spadaccino AC, Basso D, Plebani M, Pedini B, et al. Celiac disease in North Italian patients with autoimmune Addison's disease. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 275-9.
  117. Husebye ES, Bratland E, Bredholt G, Fridkin M, Dayan M, Mozes E. The substrate-binding domain of 21-hydroxylase, the main autoantigen in autoimmune Addison's disease, is an immunodominant T cell epitope. *Endocrinology* 2006; 147: 2411-6.
  118. Park Y. Functional evaluation of the type 1 diabetes (T1D) susceptibility candidate genes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; S1: 110-5.
  119. Ziegler M, Ziegler B. Immunological disorders of type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol* 1989; 94: 97-114.
  120. Sia C, Weinem M. Genetic susceptibility to type 1 diabetes in the intracellular pathway of antigen processing - a subject review and cross-study comparison. *Rev Diabet Stud* 2005; 2: 40-52.
  121. Ikegami H, Kawabata Y, Noso S, Fujisawa T, Ogihara T. Genetics of type 1 diabetes in Asian and Caucasian populations. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: S116-21
  122. Truyen I, De Grijse J, Weets I, Kaufman L, Pipeleers L, Nanos N, et al. Identification of prediabetes in first-degree relatives at intermediate risk of type I diabetes. *Clin Exp Immunol* 2007; 149: 243-50.
  123. Bilbao JR, Calvo B, Urrutia I, Linares A, Castano L. Anti-insulin activity in normal newborn cord-blood serum: absence of IgG-mediated insulin binding. *Diabetes* 1997; 46: 713-6.
  124. Katarina K, Daniela P, Peter N, Marianna R, Pavlina C, Stepanka P, et al. HLA, NFKB1 and NFKBIA gene polymorphism profile in autoimmune diabetes mellitus patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 124-9.
  125. Skyler JS. Prediction and prevention of type 1 diabetes: progress, problems, and prospects. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 768-71.
  126. Libbey JE, McCoy LL, Fujinami RS. Molecular mimicry in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007; 79: 127-47.
  127. Fossey SC, Vnencak-Jones CL, Olsen NJ, Sriram S, Garrison G, Deng X, et al. Identification of molecular biomarkers for multiple sclerosis. *J Mol Diagn* 2007; 9: 197-204.