

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

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

MARTHA MINIÑO

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

RESUMEN

SE REALIZA UNA REVISIÓN DE LOS PRINCIPALES ANTICUERPOS PRESENTES EN LAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS AUTOINMUNES Y SUS ASOCIACIONES, EN ENTIDADES TALES COMO LUPUS ERITEMATOSO, ESCLERODERMA SISTÉMICA, POLI-DERMATOMIOSITIS, VASCULITIS Y ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO. SE COMENTAN LOS ANTICUERPOS ANTINUCLEARES, ANTI-ADN, COMPLEMENTOS, ANTI-Ro(ss-A), ANTI-La(ss-B), ANTI-Sm, HISTONAS, ANTI-RNP, ANCA Y P-ANCA, CARDIOLIPINAS, ANTICOAGULANTE LÚPICO, FOSFATIDILSERINA Y ANTICUERPOS PARA DERMATOMIOSITIS, ENTRE OTROS.

PALABRAS CLAVE: ANTICUERPOS, ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS, LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

ABSTRACT

ABRIEF REVIEW OF AUTOIMMUNE ANTIBODIES IN SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES IS DESCRIBED HERE, EMPHASIZING THEIR ASSOCIATION IN DISEASES SUCH AS SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, SYSTEMIC SCLERODERMA, POLIMYOSITIS/ DERMATOMYOSITIS, MIXED CONNECTIVE DISEASE, VASCULITIS. IT IS ALSO COMMENTED ANTIBODIES LIKE ANA, ANTI-DNA, ANTI-Ro(ss-A), ANTI-La(ss-B), ANTI-Sm, HISTONES, ANTI-RNP, ANCA AND P-ANCA, CARDIOLIPINES, LUPUS ANTICOAGULANT, FOSFATIDILSERINE, DERMATOMIOSITIS ANTIBODIES, ETC.

KEY WORDS: ANTIBODIES, AUTOIMMUNE SYSTEMIC DISEASES, SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Laboratorio de enfermedades del tejido conectivo. Conceptos

Debido al aumento en el número de pacientes afectados por enfermedades sistémicas autoinmunes y su asistencia al dermatólogo, y en razón de que muchas de éstas presentan lesión inicial o afección en la piel, es preciso conocer los métodos de laboratorio de diagnóstico y seguimiento, más aún cuando las pruebas tradicionales que conocemos se pueden considerar obsoletas o no poseen la especificidad suficiente para este tipo de enfermedades.

Estos estudios de laboratorio se basan en la detección específica de una producción anómala de anticuerpos, generalmente localizados en el suero, aunque también pueden hallarse en orina, tejidos y líquido cefalorraquídeo, entre otros. De aquí se desprende que estos exámenes

deben ser sensibles, específicos y con valores positivos o negativos, datos que tienen implicación en el valor diagnóstico pronóstico.¹⁻⁴

Es importante conocer el significado de *especificidad, sensibilidad, negatividad, positividad y falsas reacciones biológicas* (FRB), que varían de una enfermedad a otra, al igual que en cada examen, y lo que pueden implicar en el curso de la enfermedad y la selección de las pruebas en cada paciente.

Los anticuerpos empleados en el diagnóstico de estas patologías autoinmunes están dirigidos contra citoplasma, núcleo, membranas y organelas; su patrón y sus títulos serán variables y dependen de factores como tipo y actividad de la enfermedad, tratamiento, asociación a otros estados de inmunosupresión como el embarazo, medicamentos u otras enfermedades (VIH).

En algunos casos, los resultados positivos no son siempre indicadores de enfermedades sistémicas autoinmunes. Debido a una producción anómala de las células B, secundaria a múltiples factores, pueden producir autoanticuerpos a titulaciones altas sin que ello sea indicador de enfermedad;

CORRESPONDENCIA:

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

de hecho, estos anticuerpos también se detectan en otras patologías, en particular en las enfermedades hepáticas y tiroideas (Cuadros I, II y III).

Por lo general, las enfermedades sistémicas autoinmunes poseen un cuadro o perfil de anticuerpos específicos, muchos de los cuales pueden verse o formar parte de varias entidades.³⁻⁶ Pueden estar presentes en individuos predispuestos, lo que no necesariamente es indicador de patología.

Los autoanticuerpos forman parte de los criterios de evaluación de cada enfermedad; por ejemplo, los criterios para el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LES) de la Asociación de Reumatología Norteamericana (ARA), los incluyen en su acápite número 11. Este laboratorio sólo confirma una sospecha inicial y son la clínica y otros indicadores los que hacen el diagnóstico.⁵ El LES ha servido de guía en el desarrollo de muchas de estas pruebas, además de que muchos casos que otrora se catalogaban como tales, gracias al desarrollo de estos paneles de anticuerpos se han podido



Lupus eritematoso sistémico (LES).

CUADRO I

Enfermedades del tejido conectivo

- Lupus eritematoso y sus variantes (LES)
- Esclerodermia cutánea y sistémica (CREST)
- Dermatomiositis alopática
- Síndrome de Sjögren
- Artritis reumatoide
- Síndrome antifosfolípidos
- Enfermedad mixta del tejido conectivo
- Superposición de collagenopatías indiferenciadas
- Vasculitis primarias

* LES: *lupus eritematoso sistémico*. CREST: *calcinosis, disfunción esofágica, esclerodactilia, esclerodermia sistémica, telangiectasias*.

CUADRO II

Anticuerpos frente a enfermedades de la colágena

- ADN
- Ribonucleoproteínas pequeñas (ENA= antígenos extractables del núcleo)
- Histonas
- Centrómeras
- Cardiolipinas o fosfolípidos
- Otros componentes celulares

CUADRO III

Patologías con anticuerpos antinucleares (+)

LE medicamentos	100%
LES	98%
ES	98-70%
SS	80-50%
AR Juvenil	70-25%
AR	30-50%
PM/DM	60%

Patologías autoinmunes no reumatólogicas

Colangitis crónica autoinmune	100%
Hepatitis crónica activa	70-50%
Miastenia gravis	50%
Enfermedad autoinmune de tiroides	45%

Otras condiciones

Macroglobulinemia Waldestrón	20%
Mononucleosis infecciosa	5-20%
Lepra lepromatosa	5-20%
Vasculitis	5-20%
Endocarditis bacteriana subaguda	5-20%

Población normal

Adultos	15%
Niños	8%

Fuente: Modificado de Reichlich M, Harley J. "Antinuclear antibodies: An overview". In: Wallace D, Hahn B (eds). *Dubois' lupus erythematosus*. 5th ed., Williams & Wilkins, Baltimore, 1997: 398; 156: 1421-1425

Madison PJ. *Rheumatic diseases associated with antinuclear antibodies*. *Rheumatic Dis* 2001; 6: 1-7

*AR: artritis reumatoide. ES: esclerodermia sistémica.

LE: lupus eritematoso. LES: lupus eritematoso sistémico.

PM/DM: polimiositis/dermatomiositis. SS: síndrome de Sjögren.

diagnosticar correctamente como otras entidades o síndromes, y sucede lo mismo con otras patologías a las que en el pasado se denominó *esenciales*.

Son anticuerpos de especificidad definida los que se dirigen a receptores celulares específicos y no producen reacciones cruzadas. Los nuevos paneles son por ello más sensitivos y específicos, en particular el hecho de que la mayoría de estos productos (reactivos) se basan en células humanas o anticuerpos monoclonales.

Algunas pruebas pueden producir FRB; sin embargo, dadas la sensibilidad y la especificidad de los productos actuales, es bastante infrecuente pero puede ser factible.⁷⁻⁹

Los estudios de los anticuerpos antinucleares confirman el diagnóstico clínico y su clasificación, así como su seguimiento, hecho éste que se pasa por alto, ya que a veces sólo se indican en el inicio del tratamiento y no se repiten sucesivamente, debido a la mejoría que algunos pacientes pueden presentar. Los títulos o la negatividad de determinados anticuerpos pueden servir como guía para evaluar el desarrollo de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

De lo anterior se desprende que pueden indicar actividad y pronóstico de la enfermedad; en particular, las asociaciones de determinados anticuerpos o las titulaciones nos permitirán hacer una proyección futura o pronóstico del paciente, sobre todo al valorar lo que se conoce como *índice de actividad*.^{10, 11}

Las titulaciones de estas pruebas pueden tornarse negativas con el tratamiento; otros, en particular los esteroides, pueden provocar esta situación, lo que no descarta enfermedad pero sí actividad o control de la enfermedad.

En ocasiones, los resultados negativos no descartan enfermedades sistémicas autoinmunes. Cerca de 15% de la población afectada por enfermedades sistémicas autoinmunes puede ser negativo a estos anticuerpos, en particular si se emplean los de suero de ratón; parece que no existe una adecuada reacción antígeno-anticuerpo, ya sea por producción humoral anómala por las células B, ya sea por una falta de reconocimiento de los receptores celulares de superficie.^{5, 6, 11}

Por ejemplo, hay un porcentaje mínimo, aunque no determinado (4% de los adultos muestran títulos positivos a las ANAs) en la población que puede mostrar positividad a los anticuerpos antinucleares (ANAs), y tan sólo se ha visto que un número escaso de los mismos han desarrollado enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), y en otros pocos más se ha asociado a hipotiroidismo, lo que habla de la variabilidad de expresión de estos anticuerpos, así como en su desarrollo en el curso del tiempo.⁵⁻⁸

Anticuerpos antinucleares

Una de las primeras pruebas de laboratorio para el LES fue descrita en 1948 por Hardgraves, llamada *fenómeno de las células LE* (expresión de restos nucleares y de polimorfo nucleares fagocitados), sustituida en 1951 por la prueba de anticuerpos antinucleares (ANA), ya que la primera es inespecífica, poco sensible y su relación costo-efectividad no se correlaciona, es tardada para su realización y es un método muy elaborado.¹²

Al mezclar el suero de pacientes con LES con ciertas células cultivadas de ratones se pudo apreciar que existían patrones de inmunofluorescencia en núcleo y citoplasma a través del microscopio de inmunofluorescencia; ello ha llevado a la identificación de varios patrones, su titulación y su grado de intensidad fluorescente en determinadas entidades y su valoración de acuerdo a sus estadios; hoy se emplea un sustrato humano, que evita las reacciones cruzadas, y los patrones se han delimitado con exclusividad al núcleo, ya que las reacciones en el citoplasma resultan bastante inespecíficas.^{13, 14}

Los anticuerpos antinucleares (ANAs) son la prueba inicial que se realiza ante toda sospecha de enfermedades sistémicas autoinmunes, incluyendo artritis reumatoide, que puede ser determinada actualmente mediante la prueba de ELISA; las que resulten positivas se confirman a través de inmunofluorescencia indirecta, utilizando células epiteliales humanas, células Hep-2, que son más sensivas, muestran patrones más legibles y contienen la mayoría de los antígenos nucleares extraíbles, incluyendo el SS-A.¹⁵

Los ANAs son una mezcla de diferentes tipos de anticuerpos (IgG, M, A, C3) de distinta especificidad, por lo que existe mucha controversia en cuanto a los patrones de inmunofluorescencia (Cuadro IV).¹⁴

Los ANAs tienen indicaciones variadas, como fotosensibilidad, LES, lupus eritematoso cutáneo (LEC), vasculitis agudas y crónicas, y cualquier sospecha de enfermedades sistémicas autoinmunes; se precisan para iniciar cualquier fotoquimioterapia, para rastreo de la fotosensibilidad y sus factores asociados.

Por lo general se consideran títulos positivos para lupus y enfermedades sistémicas autoinmunes los mayores de 1:320; títulos de 1:80 no se consideran de mucho valor. Empero, estas titulaciones varían de acuerdo con el método empleado por el laboratorio y los sustratos animales empleados.¹⁵⁻¹⁹

No es un examen exclusivo del LES, se puede observar en otras enfermedades no conectivas, e incluso se cita que existen ciertos individuos que pueden dar titulaciones de 1:320 sin presentar enfermedad, y también algunos individuos de edad

CUADRO IV

Patrones de inmunofluorescencia ANA

Patrones ANA	Antígeno	Colagenopatía
Homogéneo	ADNss	LES
Periférico	ADNss, Histonas	LES
Nucleolar	ARN nuc	LES, ES
Moteado	RNP, SS-A, SS-B, Sm	LES, ES, EMTC Sjögren
Centrómera	Cinetocore	CREST

Fuentes: Lane S, Gravel J. *Clinical Utility of Common Serum Rheumatologic Tests*. Am Fam Physician 2002; 65:1073-1080; Mutasin D, Adams B. *Practical guidelines for serologic evaluation of immune connective diseases*. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 159-174

*ANA: anticuerpo antinuclear. LES: lupus eritematoso sistémico. ES: esclerodermia sistémica. EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo. CREST: calcinosis, Raynaud, esclerodactilia, esclerodermia, telangiectasias.

avanzada que pueden presentar bajas titulaciones, así como se ha visto en algunos casos de hipotiroidismo.^{5,8}

Cuando en los ANAs se emplean las células Hep-2 existe positividad en cerca de 99% en lupus; 85% para el síndrome de Sjögren (SS), 88% en esclerodermia sistémica (ES), 55% en artritis reumatoide (AR), y 50% en AR juvenil.^{13,14}



Esclerodermia sistémica (ES).

Algunos autores sugieren que los patrones de los ANAs no son específicos y que se deben emplear antígenos específicos de doble inmunodifusión, o ELISA. Un ANA positivo, en la mayoría de los casos patrón nuclear, denota la acción intracelular de dichos anticuerpos.¹⁹

Se pueden registrar falsos positivos en muchas condiciones, como AR, endocarditis bacteriana subaguda, infección por virus de inmunodeficiencia humana, hepatopatía, diabetes mellitus tipo I, fibrosis pulmonar y esclerosis múltiple; también pueden ocurrir en pacientes con implantes de silicona, embarazadas y ancianos.^{13, 20-22}

Los ANAs monitorean la enfermedad lúpica; de hecho su intensidad, patrones y titulaciones pueden variar en el individuo a lo largo del curso de su patología, y ellas pueden avisarnos de recaídas y de si el tratamiento es efectivo, que los puede tornar negativos.^{12, 13, 15, 17} No son diagnóstico de enfermedad conectiva, sólo confirman su sospecha y forman parte de los criterios diagnósticos de LES según la ARA.¹⁸

Se reconocen varios patrones, además de los ya conocidos como clásicos: a) Homogéneo, b) Periférico, c) Nucleolar, d) Centrómero, e) Moteado, f) Citoplásmico, g) Pseudocentrómera, h) Filamentoso Reticulado, i) Nucleolar, j) Homogéneo/Nucleolar (Cuadro V).

ANA (-) \ddagger Representa ADNn (nativo o de cadena única, ss); se observa en 5% de los casos y se considera una pobre respuesta al antígeno; no obstante, un ANA negativo no descarta LES, ya que pacientes con anticuerpos exclusivamente para anti-Ro-ss-A o anti-ADN-ss, e incluso pacientes con síndrome antifosfolípido (SAFL) pueden resultar

CUADRO V

Antígenos posibles capaces de inducir anti-ADN

ADN alterado	ADN
ADN histonas (nucleosoma)	Polisacáridos Fosfolípidos
Bacteriano	
Viral	ADN Polisacáridos
Moléculas que comparten epítopes con estructura ribosa-fosfato (fosfolípidos)	

Otras moléculas, anticuerpos que producen reacciones cruzadas con conformaciones del ADN.

Fuente: Hahn B, Tsao B. "Antibodies to AND". In: Wallace D, Hahn B (eds), *Dubois' Lupus Erythematosus*, 5th ed., Williams & Wilkins, Baltimore, 1997: 413

con ANA negativo. La especificidad está relacionada con sus títulos, por lo que a veces se precisa correlacionar varios anticuerpos.²³

De acuerdo con el Colegio Americano de Patólogos, no se necesitan más exámenes de laboratorio en un paciente lúpico que reúna los criterios de la ARA y posea un ANA positivo. Son necesarias otras pruebas como anti-ADN y anti-Sm en aquellos pacientes que no posean los criterios médicos y no obstante tengan titulaciones de su ANA.^{24, 25}

Anticuerpos contra ADN

Los anticuerpos anti-ADN (doble hélice), ADNds, constituyen inmunoglobulinas de tipo IgG, IgM de cadena pesada, que pueden representar una amenaza para el organismo. En teoría se dice que el anti-ADN puede formar complejos inmunes del tipo, tamaño y cargas correctos que pueden quedar atrapados en las membranas celulares del glomérulo renal y vasos sanguíneos. Estos complejos pueden unirse directamente al ADN o complejos de ADN-histonas en estos tejidos; por otro lado, estos anticuerpos catiónicos pueden unirse a las membranas basales polianiónicas de los proteoglicanos con base en su carga.²⁶⁻²⁸

Se cree que estos anticuerpos inducen a enfermedad por varios mecanismos no muy claros todavía, debido a que poseen receptores celulares en los órganos diana en presencia de complemento y median la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

Otros anti-ADN pueden entrar a la célula y unirse a su núcleo, o bien pueden unirse a componentes ribosomales y a otras estructuras citoplasmáticas, lo que lleva a una función anómala de la célula, con alteraciones de las inmunidades celulares y humorales, ya que al alterar su superficie también altera la función y unión de receptores, entre otros fenómenos.^{16, 17, 27}

Los antígenos que pueden producir anti-ADN pueden ser propios, externos como bacterias, virales e incluso medicamentos, entre otros (Cuadro V).

Los anti-ADNds están presentes en LES en 70-90%, 1-5% en LES inducidos por medicamentos y SS, y 1% en AR. Debido a que estas pruebas pueden estar contaminadas con anti-ADN-ss, se recomienda realizar la prueba de ELISA y posteriormente la inmunofluorescencia directa para confirmación y determinación de sus valores.²⁹

El anti-ADN se puede determinar por inmunodifusión, ELISA, precipitación, hemoaglutinación, fijación del complemento, ensayo de Farr, ensayo PEG, inmunofluorescencia con *Critchidia*.^{18, 29} Puede servir como indicador de actividad

lúpica y alto riesgo de nefritis; por lo general aparece cuando hay hipocomplementemia. En piel constituye la denominada *banda lúpica*, que se considera de mal pronóstico. En LES aparece en grandes titulaciones en 60% de los casos; sin embargo, su negatividad no descarta la enfermedad.²⁰

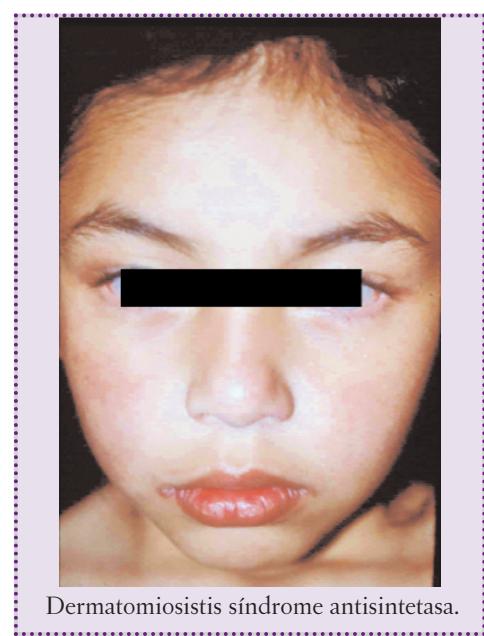
Otras entidades con ADN (+) incluyen las enfermedades de Hashimoto, Graves, Waldeström, EMTC, esclerodermia sistémica, enfermedad hepática autoinmune, infecciones crónicas, senectud, en este último por lo general en titulaciones bajas.^{19, 30, 31}

En el otro extremo nos encontramos con los anticuerpos para ADN desnaturalizado, ADNss o cadena única. Poseen valor diagnóstico bajo, ya que pueden existir reacciones cruzadas con componentes estructurales del glomérulo o cualquier otro tejido diana.

Pueden ser positivos en LES, dermatomiositis (DM), morfea (mayormente lineal infantil), SS; además, pueden estar presentes en individuos normales. Sus titulaciones precisan un rango >3 desviaciones estándar para ser consideradas de importancia. Se consideran no específicos para enfermedad.^{17-20, 30}

Complementos

No son anticuerpos, pero su uso en el laboratorio de enfermedades sistémicas autoinmunes está muy difundido; son proteínas, péptidos catiónicos que intervienen en diversas funciones del organismo: cascada de la coagulación, tanto en vía clásica como alterna, sólo varía en cuáles de ellos intervienen; aclaración de complejos inmunes; inducen lisis



celular; actúan como proteínas de la fase aguda de la inflamación; son mediadores de la anafilaxis; inducen agregación de neutrófilos, alteración de la membrana celular con lisis y muerte celular; intervienen en la contracción del músculo liso; aumentan la permeabilidad vascular; inducen liberación de serotonina y tromboxano.³²

El sistema de complemento consiste en once proteínas, que reaccionan en una secuencia específica con los complejos antígeno-anticuerpo, lo que resulta en las acciones señaladas. Los más importantes son C1q, C2, C3, C4, CH50, C-B.

En LES muestran relación directa con los niveles de anti-ADN e inversamente proporcional con las crioglobulinas (Cuadro VI). Existe correlación directa de niveles de complementos y factor reumatoide e inversa con los niveles de anticardiolipinas (C4), en tanto que los pacientes con LES inducido por fármacos muestran niveles normales de complementos.^{33,34} Los métodos más frecuentes para su realización son la inmunodifusión radial, nefelometría, ELISA, este último considerado en la actualidad el más fiable.¹⁵

C4

Péptido catiónico ubicado en el cromosoma 6p, 21.3; interviene en la vía clásica de la cascada de la coagulación y posee iguales receptores celulares que C3.

Los individuos afectados por deficiencias de C4 tienen por lo general enfermedades reumáticas como artritis, nefritis

y erupciones, similar a lo que acontece en LES. Sus niveles alterados reflejan mejor el índice de actividad inflamatoria en estas patologías, más patente en LES, glomerulonefritis aguda y hepatitis crónica.⁷⁻¹⁵

Su consumo o la disminución de sus valores son evidentes en inflamación, infección, artritis, erupción, nefritis, cilindruria, mucho antes de que aparezcan fiebre, leucocitosis o elevación de la eritrosedimentación. Sus niveles elevados se aprecian en inflamación aguda o procesos malignos.^{36,37} Los métodos más frecuentes para su realización son la inmunodifusión radial, nefelometría, ELISA, este último considerado en la actualidad el más fiable.¹⁵

C3

Interviene en las vías clásica y alterna de la cascada de la coagulación y está presente en el cromosoma 19. Se han descrito varios tipos: C3a, C3b, C3c, C3d, C3dg; interviene en la formación de los depósitos de piel (banda lúpica), riñón, pulmón. Se aprecia su deficiencia en glomerulonefritis, infección recurrente por *Neisseria*; en LES, collagenopatías y diversos síndromes como Goodpasture forma parte de los complejos de anticuerpos circulantes que se depositan en los órganos diana y posteriormente inducen el daño; esto incluye C4, CH50.^{33,34}

Sus valores disminuidos representan activación intrarticular del líquido sinovial, como se ve en AR; también se ob-

CUADRO VI

Sensibilidad de autoanticuerpos en enfermedades de la colágena

Autoanticuerpo	LES	Drogas LES	Sjögren	AR	ESCL	PM/DM
ANA	99%	99%	68%	16-50%	40-75%	50-90%
dsDNA	70%	1-5%	1-5%	1%	—	—
ssDNA	80%	80%	moderado	moderado	—	—
Sm	30%	1%	1-5%	1%	< 1%	< 1%
SSA	25-35%	leve	10-70%	leve	—	leve
SSB	15%	leve	15-60%	leve	leve	—
RNP	50%	—	5-50%	5%	20%	—
Scl-70	0%	0%	5%	0%	20-60%	5%
Nucleolo	26%					
Jo-1						30-50%

Fuente: Modificado de Reichlich M, Harley J. "Antinuclear antibodies: An overview". In: Wallace D, Hahn B (eds). *Dubois' lupus erythematosus*. 5th ed., Williams & Wilkins, Baltimore, 1997: 398; <http://www.arup-lab.com/guides/tests>.

* LES: lupus eritematoso sistémico. AR: artritis reumatoide. ESCL: esclerodermia. PM/DM: polimiositis/dermatomiositis.

serva en LES, síndrome de Reyter, gota, pseudogota, artritis gonocócica, vasculitis. En menor grado también hay deficiencia adquirida por hepatitis B activa, leishmaniasis, tripanosomiasis, giardiasis, malaria, anemias hemolíticas.^{15, 37-39}

Anticuerpos asociados con la cromatina (ENA).

Anticuerpos RNP

Los anticuerpos llamados ENA (antígenos extractables del núcleo) están dirigidos contra epítopos del componente proteico ribosomal y se considera que poseen valor pronóstico variable; su interpretación es específica para cada técnica; se consideran los marcadores por excelencia de las enfermedades sistémicas autoinmunes como LES, EMTC, ES, SS, que permiten seguimiento y pronóstico adecuados.^{5, 7, 15, 40}

El complejo ENA o RNP incluye varios anticuerpos, anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B), anti-Sm, anti-U1 RNP, anti-U2 RNP, anti-Jo (Cuadro VII). Para su detección se emplea sustrato humano y los métodos incluyen doble inmunodifusión, *counter*, inmunoelectroforesis, *immunoblotting*, inmuno-precipitación y ELISA, este último el más confiable, pues se dice que tiene 100% de sensibilidad al detectar en suero estos anticuerpos, destacando que un valor puede ser específico de la patología y este valor, a su vez, se ve reducido cuando el suero del paciente muestra especificidad a varios anticuerpos a la vez.^{41, 42}

Anti-Ro (SS-A)

Inicialmente fue descrito con su homólogo anti-La (SS-B) en un paciente afectado por síndrome de Sjögren. Pertenece al grupo de los ENA y junto con el anti-La (SS-B) está relacionado con la expresión de la enfermedad reumática. Se han encontrado altas concentraciones en riñón y glándula

parótida, en particular en pacientes con LES.^{43, 45}

Para su positividad se posee predisposición genética (HLA-DQ_{1/2}), es marcador de fotosensibilidad y específico para LES y varios subtipos.

En el SS es positivo en 70-75%; en LES con ANA (+) varía de 25 a 40%, en tanto que sólo 5-10% en ES; se aprecian altos valores cuando existe linfopenia y trombocitopenia en LES y SS, con presencia de vasculitis, púrpura, adenopatías y disminución de los elementos sanguíneos;^{44, 46} sobre todo en pacientes que manifiestan ANA negativo, su positividad servirá en el diagnóstico; es muy importante en la nefritis lúpica, ya que puede servir de marcador o cuando se inicia un periodo de recaída.⁴⁷ También se ha visto en episodios de neumonitis intersticial, trombocitopenia, deficiencia C2, púrpura trombocitopénica idiopática; tiene una alta incidencia en las vasculitis; por lo general es positivo en la cirrosis biliar primaria y en mucho menor grado en aquellos pacientes de LES con ANA negativo, hecho éste que ha ido disminuyendo con la implementación de los sustratos Hep-2.^{44, 48, 49}

Anti-La (SS-B)

Está íntimamente relacionado con el anti-Ro (SS-A), por lo que nunca se indica solo y siempre debe acompañarse de su homólogo, así como el anti-Sm, para de esta manera establecer la correlación adecuada; es específico para LES, con una incidencia de hasta 50%. Cerca de 60% de los pacientes que sufren de síndrome sicca son positivos y se considera éste su marcador. Cuando posee valores positivos es indicador de ausencia de nefritis. Presenta predisposición con ciertos haplotipos, HLA-B8, D3 (LES); HLA-DQ_{1/2} (SS).^{44, 50, 51}

Anti-Ro (SS-A) y anti-La (SS-B)

Cuando ambos anticuerpos resultan positivos son un marcador prominente de LES, lo que incluye manifestaciones cutáneas importantes como fotosensibilidad para rastreo de LE en el diagnóstico del LEC subagudo, LE neonatal, bloqueo auriculoventricular congénito total, vasculitis crónica idiopática, LES + ANA negativo, factor reumatoide (+).⁵²⁻⁵⁴

Ambos pueden estar presentes, en conjunto o indivi-

CUADRO VII

Hipocomplementemia en lupus eritematoso sistémico

C ₃	C ₄	C _{1q}	FB
Anti-ADN	Anti-RNP	Azotemia	Azotemia
Cilindros	Cilindros	Cilindros	Cilindros
Leucopenia	Artritis	ANA (+)	Piuria
	Erupción piel	Crioglobulinemia	Hematuria
	Nefritis	Vasculitis	Anemia
		Complejos inmunes	

Fuente: Modificado de Shur PH. "Complement in systemic lupus erythematosus". In: Wallace D, Hahn BH (eds.). *Dubois' lupus erythematosus*. 5th ed., Philadelphia, Williams & Wilkins, 1997: 252

dualmente, mucho antes de las manifestaciones iniciales de la enfermedad; es un excelente marcador y para monitoreo de madres de pacientes con bloqueo auriculoventricular congénito.⁵⁵

Anti-Sm

También conocido como anti-Smith, está íntimamente relacionado con los snRNP (*small nuclei ribonucleo proteins*). Este anticuerpo inicia su unión en el citoplasma, luego se localiza en el núcleo. Es un marcador diagnóstico muy específico de LES y muestra una correlación con la actividad del LES. Es más frecuente en negros y asiáticos y se considera uno de los criterios diagnósticos para LES por la Asociación de Reumatología Norteamericana.^{56, 57}

En inmunofluorescencia tiñe el núcleo de forma moteada, fina, sin tocar el nucleolo, lo que define su localización en el nucleoplasma. Se detecta por inmunodifusión, inmunolectina o ELISA; sus títulos pueden fluctuar con el tiempo y rara vez desaparecen.

Su positividad indica menor grado en la enfermedad renal, así como menor afección del SNC que aquellos pacientes con anti-ADN; por ende, su presencia brinda un mejor pronóstico en el curso del LES y puede servir para monitoreo de la actividad.^{57, 58} Se encuentra en 1% de los casos de LE inducido por fármacos, AR, ES y en 1-5% en el SS.

Anti-U1 RNP

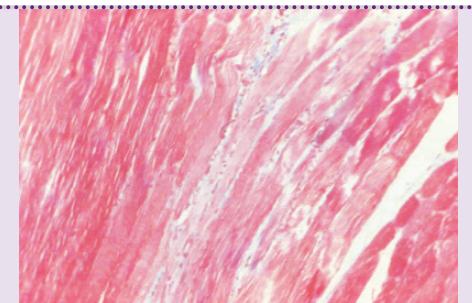
Son tres proteínas, anti-70 K, A, C, que siempre se encuentran presentes en pacientes que poseen anti-Sm (+); se detectan por inmunodifusión, inmunolectina, inmunoprecipitación o ELISA. El patrón de inmunofluorescencia es nuclear, finamente moteado, respetando el nucleolo, lo que habla a favor de su acción sobre el nucleoplasma.⁵⁹⁻⁶¹

Están presentes en LES en 40-85% y son mucho más frecuentes en pacientes negros con LES que en blancos. Se los considera marcador diagnóstico de la EMTC, 75-95%, en la que se observan altos títulos. Ocasionalmente se puede detectar en AR, polimiositis, ES, SS, pero no refleja actividad lúpica.⁶²⁻⁶⁴

Anti-U2 RNP

Están asociados a los síndromes de superposición (de polimiositis/esclerodermia). En cerca de 15% de los casos de EMTC; 15% LES y alrededor de 15% de ES + miositis. Muestran un patrón de inmunofluorescencia moteado.⁶⁵

Existen anticuerpos para otros Sn/RNP: U4/U6, U5, U7 y U11, aunque son muy raros y se han visto en síndromes de



Atrofia muscular miositis.

superposición con marcada esclerosis, o bien con predominio de la afección muscular.^{64, 65}

REFERENCIAS

1. Sontheimer R, Provost T. *Cutaneous manifestation of Rheumatic Diseases*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1996: 7-8
2. Suárez-Almanzor ME, González-López L, Gámez-Nava JI, Belseck E, Kendall CJ, Davis P. *Utilization and predictive value of laboratory tests in patients referred to rheumatologists by primary care physicians*. J Rheumatol 1998; 25: 1980-1985
3. Mutasin D, Adams B. *Practical guidelines for serologic evaluation of immune connective diseases*. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 159-174
4. Lane S, Gravel J. *Clinical Utility of Common Serum Rheumatologic Tests*. Am Fam Physician 2002; 65:1073-1080
5. Ward MM. *Laboratory testing for systemic rheumatic diseases*. Postgrad Med 1998; 103: 93-100
6. Cabral AR, Alarcón-Segovia D. *Autoantibodies in systemic lupus erythematosus*. Curr Opin Rheumatol 1998; 10: 409-416
7. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 19th ed., John B. Henry (ed.). Philadelphia; WB Saunders Company, 1996: 1014, 1040
8. Fishbach, FA. *Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott 1996: 575, 579-580
9. Lehman, CA. *Saunders Manual of Clinical Laboratory Science*. Philadelphia: WB Saunders Company 1998: 296-299
10. Mayo Medical Laboratories. *Interpretative Handbook*. Rochester, Minnesota; 1999: 59
11. Pagana KD, Pagana TJ. *Manual of Diagnostic and Laboratory Tests*. St. Louis, Mosby, 1998: 76-79
12. Pahor A, Kranj I, Gorenjak M, Holc I. *The clinical significance of antinuclear antibodies in connective tissue disease*. Wien Klin Wochenschr 1998; 110: 338
13. Thomas FC, Robinson JA. *The antinuclear antibody test. When is a positive result clinically relevant?* Postgrad Med 1993; 94 (2): 55-58, 63, 66
14. Evans J. *Antinuclear antibody testing in systemic autoimmune disease*. Clin Chest Med 1998; 19: 613-625
15. Osterland CK. *Laboratory diagnosis and monitoring in chronic systemic autoimmune diseases*. Clin Chem 1994; 40: 2146-2153
16. Slater CS, Davis R, Shmerling R. *Antinuclear Antibody Testing. A Study of Clinical Utility*. Arch Int Med 1996: 1421-1425
17. Malleson PN, Sailer M, Mckinnon MJ. *Usefulness of antinuclear testing to screen rheumatic diseases*. Arch Dis Child 1997; 77: 299-304
18. Peng SL, Hardin JA, Craft J. "Antinuclear antibodies". In: Kelley WN et al (eds). *Textbook of rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1997: 250-266
19. Tan EM. *Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology*. Adv Immunol 1989; 44: 93-151

20. Tan EM. *Autoantibodies to nuclear antigens (ANA): their immunobiology and medicine*. Adv Immunol 1982; 33: 167-239
21. Myckatyn S, Russell A. *Outcome of Positive Antinuclear Antibodies in individuals without Connective Tissue Disease*. J Rheumatol 2003; 30: 736-739
22. Arbuckel MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield H, Dennis GJ, Jame JA, Harley JB. *Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med 2003; 349 (16): 1526-1533
23. Jaskowski TD. *Screening for antinuclear antibodies by enzyme immunoassay*. Am J Clin Pathol 1996; 105 (4): 468-473
24. Gill J, Quisel A, Rocca P, Walters D. *Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus*. Am Fam Physician 2003; 68: 2179-2186
25. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. *Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens*. American College of Pathologists. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 71-81
26. Diamond B, Katz JB, Paul E, Aranow C, Lutsgarten D, Scharff MD. *The role of somatic mutation in the pathogenic anti-ADN response*. Ann Rev Immunol 1992; 10: 731-757
27. Limpanasithikul W, Ray S, Diamond B. *Cross-reactive antibodies that have both protective and pathogenic potential*. J Immunol 1995; 155: 967-973
28. Schwartz RS, Stollar BD. *Origins to anti-DNA antibodies (Review)*. J Clin Invest 1985; 75: 321-327
29. Shimerling RH. *Rheumatic disease: choosing the most useful diagnostic tests*. Geriatrics 1996; 51: 22-26, 29-30, 32
30. Somerfield SD et al. *Double-stranded DNA antibodies: comparison of four methods of detection*. J Clin Pathol 1981; 34: 1032-1035
31. Reeves WH, Satoh M, Wang J, Chou CH, Ajmani AK. *Systemic lupus erythematosus. Antibodies to DNA, DNA-binding proteins, and histones*. Rheum Dis Clin North Am 1994; 20: 1-28
32. Ruddy S. "Complement". In: NR Rose, eds. *Manual of clinical laboratory immunology*. 4th ed., Washington, Am Soc Microbiol, 1992: 114-123
33. Frank M. *Detection of complement in relation to disease*. J Allergy Clin Immunol 1992; 89: 641-648
34. Herbert LA et al. *Diagnostic significance of hypocomplementemia*. Kidney Int 1991; 39: 811-821
35. Schur PH. *Complement studies of sera and other biologic fluids*. Hum Pathol 1988; 14: 338-342
36. Shibata S, Sasak T, Hirayashi Y, Seino J, Okamura K et al. *Risk factors in the pregnancy for patient with systemic lupus erythematosus: Association with hypocomplementemia with poor prognosis*. Ann Rehum Dis 1992; 51: 619-623
37. Helm KF, Pelers MS. *Deposition of membrane attack immune complex in cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus*. J Am Acad Dermatol 1993; 28: 687-691
38. Marcus-Bagley D, Alper CA. "Methods for allotyping complement proteins". In: *Manual of clinical laboratory immunology*. 4th ed. NR Rose et al (eds). 1992; Washington: Am Soc Microbiol, 124-125
39. Shur SD, Hill HR. *Immunodeficiency in the 1990s*. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 595-611
40. Habest WJ, Hoet MH, van Venrooij WJ. *Epitope patterns of anti-RNP antibodies in rheumatic diseases*. Arthritis Rheum 1990; 33: 834-841
41. Craft J. *Antibodies to snRNPs in systemic lupus erythematosus*. Rheum Dis Clin North Am 1992; 18: 311-335
42. Snowden N, Hay E, Holt PJ, Bernstein R. *Clinical course of patients with anti-RNP antibodies [Letter]*. J Rheumatol 1993; 20: 1256-1258
43. Schett G, Rubin RL, Steiner G, Hiesberger H, Muller S, Smolen J. *The lupus erythematosus cell phenomenon. Comparative analysis of anti-chromatin antibody specificity in lupus erythematosus cell-positive and -negative sera*. Arthritis Rheum 2000; 43: 420-428
44. Harley JB, Scofield RH, Reichlin M. *Anti-Ro in Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus*. Rheum Dis Clin North Am 1992; 18: 337-358
45. Alexander EL et al. *Ro (SSA) and La (SSB) antibodies in the clinical spectrum of Sjögren's syndrome*. J Rheumatol 1982; 9: 239-246
46. Provost TT, Watson R, Simmons-O'Brien E. *Significance of the anti-Ro (SS-A) antibody in the evaluation of cutaneous manifestations of a connective disease*. J Am Acad Dermatol, 1996; 35: 147-169
47. Cervera R, Viñas O, Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, Sisó A, Ramírez F, Machuca Y, Vives J, Ingelmo M, Burlingame RW. *Anti-chromatin antibodies in systemic lupus erythematosus: a useful marker for lupus nephropathy*. Rheumatology 2003; 42 (9): 1131
48. Jaskowski TD et al. *Comparison of three commercially available enzyme immunoassays for the screening of autoantibodies to extractable nuclear antigens*. J Clin Lab Anal 1994.
49. Zimmermann , Smolen JS, Graninger W, Petera P, Fabini G, Hassfeld W et al. *Fine specificity of Anti-Ro(SS-A) autoantibodies and clinical manifestations of patients with systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol 1996; 23: 1897-1903
50. Ben-Chetrit E. *Anti-Ro/La antibodies and their clinical associations*. Isr J Med Sci 1997; 33: 251-253
51. St. Clair EW. *Anti-La antibodies*. Rheum Dis Clin North Am 1992; 18: 359-376
52. Wasicek CA, Reichlich M. *Clinical and serologic differences between systemic lupus erythematosus with antibodies in Ro vs patients to Ro and La*. J Clin Invest 1982, 69: 835-843
53. Jul K, Hurk P, Kaafa R, Heidaka R, Immoren I, Chen K, Wallgren E, Freman C. *Isolated congenital heart block long term outcome of mothers and characterization of the immune response to SS-A/Ro and SS-B/La*. Arthritis Rheum 1993; 1588-1598
54. Askanase AD, Friedman DM, Copel J, Dische MR, Dubin A, Starc TJ et al. *Spectrum and progression of conduction abnormalities in infants born to mothers with anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies*. Lupus 2002; 11: 145
55. Lee LA, Roberts CM, Frank MB, McCubbin VR, Reichlin M. *The antibody response to Ro/La in cutaneous lupus erythematosus*. Arch Dermatol 1994; 130: 1262-1268
56. Sharp GC. *Anti-snRNP and anti-Sm antibodies*. Arth Rheum 1982; 25: 757-760
57. Homma M, Mimori T, Takeda Y, Akama H, Yoshida T, Ogasawara T et al. *Autoantibodies to the Sm antigen: immunological approach to clinical aspects of systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol 1987; 13: 188-193
58. Snowden N, Hay E, Holt PJ, Bernstein R. *Clinical course of patients with anti-RNP antibodies [Letter]*. J Rheumatol 1993; 20: 1256-1258
59. Lundberg I, Nyman U, Hedfors E. *Clinical manifestations of anti(U1)snRNP antibodies: a prospective study of 29 anti-RNP positive patients*. Br J Rheumatol 1992; 31: 811-817
60. Reichlich M, van Venrooij WJ. *Autoantibodies to the tRNP particles: relationship to clinical diagnosis and nephritis*. Clin Exp & Immunol 1991; 83: 286-290
61. Pironcheva G, Russev G. *Characterization of the protein moiety of U7 small nuclear ribonucleoprotein particles*. Microbiology, 1994; 77: 41-46
62. Tanimoto K. *Mixed Connective Tissue Disease*. Nippon Rinsho, 1994; 52: 2120-2122
63. López-Longo FJ, Monteagudo I, González CM, Moreno AC, Mahou MR, Grau R et al. *Anti-BB'-Sm antibodies, anticardiolipin antibodies and thrombosis in systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol 1998; 25: 1743-1749
64. Ikeda , Takasaki Y, Hirokawa K, Takeuchi K, Hashimoto H. *Clinical Significance of Antibodies to TSi-RNA in Patients with Mixed Connective Tissue Disease*. J Rheumatol 2003; 30: 998-1005
65. Reuter R, Rothe S, Habets W, van Venrooij W, Lührmann R. *Autoantibody production against the U small nuclear ribonucleoprotein particle proteins E, F, and G in patients with connective diseases*. Eur J Immunol 1990; 20: 437-440