

# Utilidad clínica de los anticuerpos en las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo

*Clinical utility of antibodies in autoimmune connective tissue diseases*

Esteve Darwich, Carmen Herrero

Servicio de Dermatología. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. IDIBAPSA. España.

## Correspondencia:

Esteve Darwich  
Servicio de Dermatología. Hospital Clínic de Barcelona  
C/ Villarroya, 170  
08036 Barcelona, España  
Tel.: (+34) 93 2275400  
Fax: (+34) 93 2275438  
e-mail: chevedarwich@yahoo.es

## Resumen

Los laboratorios de inmunología clínica tienen un papel fundamental en el proceso diagnóstico de las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo. Algunos autoanticuerpos se consideran específicos de una determinada entidad y se utilizan como marcadores de la misma. Además, algunos de estos autoanticuerpos están asociados con síndromes clínicos específicos o subgrupos de la enfermedad, siendo útiles en la evaluación del compromiso orgánico y en la predicción de su pronóstico. En este artículo se realiza una revisión de la utilidad clínica de los autoanticuerpos descritos en las enfermedades autoinmunes que tienen con frecuencia repercusión cutánea.

(E. Darwich, C. Herrero. Utilidad clínica de los anticuerpos en las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo. *Med Cutan Iber Lat Am* 2010;38(4):143-151)

**Palabras clave:** Autoanticuerpos, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, esclerodermia, dermatomiositis.

## Summary

*Clinical immunology laboratories have an essential role in diagnosing autoimmune connective tissue diseases. Certain autoantibodies are considered specific for particular diagnoses and have been used as disease markers. Moreover, some of these autoantibodies are associated with specific clinical symptoms or subsets of disease and are useful in monitoring the involvement of certain organs and predicting outcome. In this article we review the clinical utility of autoantibodies described in autoimmune diseases that have often an impact on the skin.*

**Key words:** Autoantibodies, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, scleroderma, dermatomyositis.

Una de las características de las afecciones autoinmunes sistémicas es la presencia de autoanticuerpos contra proteínas filogenéticamente muy bien conservadas de localización intracelular (nucleoplasma, citoplasma, matriz nuclear, nucléolo). La mayoría de autoanticuerpos van dirigidos contra componentes nucleares. En general, estas proteínas antigénicas desempeñan funciones biológicamente esenciales en las células eucariotas.

Los ANA son inmunoglobulinas que se unen a epítopos de ADN y/o ARN unidos o no a proteínas. La IFI sobre células

Hep2 es una técnica de detección sensible, que además permite la visualización de los patrones (homogéneo, moteado, periférico y nucleolar), dando una orientación del perfil de autoanticuerpos del paciente (Tabla 1). La especificidad de los ANA es, sin embargo, escasa ya que pueden encontrarse en familiares asintomáticos de pacientes con enfermedades autoinmunes, en un 13% de población sana, porcentaje que aumenta con la edad (hasta en un 75% de ancianos sin enfermedad aparente) o en infecciones crónicas. Si los ANA son positivos a títulos significativamente ele-

**Abreviaciones:** ANA: anticuerpos antinucleares; IFI: inmunofluorescencia indirecta; ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*; CLIFT: *Crithidia liciliae immunofluorescence test*; ELIA: *Enzyme linked immunoassay*; SPADE: *solution phase anti-dsDNA ELISA*; LES: lupus eritematoso sistémico; LECS: lupus eritematoso cutáneo subagudo; SS: Síndrome de Sjögren; AR: artritis reumatoide; DM: dermatomiositis; MII: miopatía inflamatoria idiopática; ES: esclerosis sistémica; ESd: esclerosis sistémica con esclerodermia difusa; ESI: esclerosis sistémica con esclerodermia limitada; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; RNP: ribonucleoproteína.

**Tabla 1.** Especialidad de los patrones de inmunofluorescencia

Patrón de inmunofluorescencia	Autoanticuerpos asociados
Homogéneo	Anti-ADN ds y ss Anti-histonas
Moteado	Anti-Sm Anti U1-RNP Anti Ro, anti-La PCNA Anti-Ku Anti-Scl-70 Anti-centrómero Anti-Jo-1
Nucleolar	Anti-ARN polimerasa I
Periférico	Anti-ADN ds

vados hay que proceder a investigar su especificidad utilizando las técnicas de laboratorio oportunas (ELISA, CLIFT, EliA test, SPADE).

La utilidad de estas determinaciones es debida a que algunos de estos autoanticuerpos específicos se han asociado a enfermedades concretas y se utilizan como marcadores de su diagnóstico (anti ADN nativo y anti-Sm en LES; anti SCL-70 en ESd; anticentrómero en ESI; antisintetasa en DM

con neumonitis; anti-histonas en LES inducido por fármacos; anti Ro en LECS y SS).

## Lupus eritematoso

En el LE la demostración de la presencia de anticuerpos constituye un paso esencial en la confirmación del diagnóstico. El conocimiento del tipo de anticuerpos puede ser útil para discriminar subgrupos de pacientes que difieren en el pronóstico y en la respuesta al tratamiento. Los ANA tienen elevada sensibilidad y, aunque no son específicos de la enfermedad, su negatividad permite dudar del diagnóstico [1]. Es importante conocer la especificidad de los ANA, ya que cada uno de ellos puede tener cierto significado clínico (Tabla 2) [2, 3]. El LES es la enfermedad asociada a mayor número de autoanticuerpos.

## Anticuerpos anti-ADN

El ADN fue la primera diana antigénica que se descubrió en los pacientes con ANA [4]. El ADN es escasamente inmunogénico por lo que se comporta como antígeno cuando está unido a proteínas (complejos nucleoproteicos de la cromatina, la mayoría proceden de moléculas que se liberan en las células sometidas a apoptosis).

**Tabla 2.** Anticuerpos en el LES

Autoanticuerpo	Comentario
Anti-ADN nativo (ds)	48-69% LES, nefropatía, actividad
Anti-ADN desnaturalizado (ss)	70% LES, AR, LES inducido por fármacos, infecciones
Anti-Histonas	70% LES inducido por fármacos, AR, actividad
Anti-SM	30% LES —criterio diagnóstico (ARA 1982)—
Anti-U1RNP	30% LES, 20% ES, 100% EMTC, Raynaud
Anti-U2RNP	15% EMTC, 15% escleromiositis
Anti-Ro (60, 52 kD)	30% LES, 70-80% LECS, 30% SS, LE neonatal
Anti-La (48kD)	15% LES, 70% LECS, 10% S Sjögren, LE neonatal
Anti-RNP ribosomal (anti-P)	5-10% LES, psicosis lúpica en 56-90%
Anti-RNP heterogéneo (44, 32 kD)	65% LES con anti-U1RNP, 100% EMTC
Anti-Ku (70-80 kD)	19% LES, 39% escleropolimiositis
Anti-PCNA/RPA*	5% LES, muy específicos
Anti-C1q	17-46% LES activo y nefritis
Anti-nucleosoma	Correlación con actividad (nefritis). No presentes en LE cutáneo
Anti-cromatina	Correlación con actividad (nefritis). No presentes en LE cutáneo
Anti-ARN helicasa A	Presentes en fases iniciales de LES, se negativizan en fases tardías
Anti-aPL**	30% LES, trombosis, abortos, hemólisis, valvulopatía
Anti-colágeno VII	LES ampolloso

\*PCNA: antígeno nuclear de proliferación celular. RPA proteína de aplicación A; \*\*aPL: anticuerpos antifosfolípido.

**Tabla 3.** Comparativa entre la técnica de ELISA y CLIFT para la detección de anticuerpos anti-ADNs en varias enfermedades autoinmunes (modificado de Haugbro y cols.[6])

Diagnóstico (n.º)	ADN nativo ELISA N.º Positivos (%)	CLIFT N.º Positivos (%)
SLE (39)	31 (79)	16 (41)
Síndrome de Sjögren	4 (16)	1 (4)
AR (17)	5 (29)	0
Otras Enf. Autoinmunes (9)	2 (22)	0
Controles sanos (59)	28 (31)	0

Según la técnica utilizada se distinguen dos tipos de anti-ADN: los dirigidos contra el ADN de doble cadena —ADNs o nativo— y los dirigidos contra el ADN de cadena simple —ADNss o desnaturalizado—. Es importante su distinción ya que los primeros se detectan casi exclusivamente en pacientes con LES, mientras que los segundos pueden encontrarse también en otras enfermedades autoinmunes o en el LES inducido por fármacos. La patogenicidad no depende solamente del isotipo de inmunoglobulina (posiblemente la IgG es la más patógena), sino también de los diversos idiotipos (determinantes antigénicos) de cada inmunoglobulina[5]. Posiblemente algunos idiotipos son más patógenos que otros, pero las técnicas actuales no permiten su distinción. El impacto diagnóstico de los anticuerpos anti-ADN en el LES depende de la técnica usada para su determinación. La técnica de ELISA es la más sensible y la más utilizada, pero es poco específica en relación con la capacidad lesiva de las inmunoglobulinas (Tabla 3)[6]. La determinación de anti-ADN por la técnica de CLIFT sobre el kinetoplasto (mitocondria gigante compuesta casi exclusivamente por ADNs) del hemoflagelado *Crithidia luciliae* se correlaciona mucho mejor con la actividad lesiva de la enfermedad (Tabla 4)[6].

Sin embargo, no siempre existe asociación entre los anticuerpos anti-ADN y la actividad de la enfermedad (nefritis lúpica). Recientemente se han descrito nuevos anticuerpos más sensibles que los anti-ADN nativo como indicadores de la actividad de la enfermedad y la presencia de daño renal. Éstos son los anti-nucleosoma, anti-cromatina y anti-C1q[7, 8].

**Tabla 4.** Características intrínsecas y valor predictivo para el diagnóstico de LES de las distintas técnicas de laboratorio (modificado de Haugbro y cols.[6])

Análisis anti-ADN	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo para LES
ELISA ADN cadena simple	82	63	42
ELISA ADN doble cadena	70	73	50
Inmunoensayo (EliA)	44	78	53
IF <i>Crithidia luciliae</i> (CLIFT)	41	99	94

### Anticuerpos antihistonas

Las histonas son proteínas básicas que organizan el ADN cromosómico y lo compactan. Los anticuerpos antihistonas se presentan con mayor frecuencia en el LES inducido por fármacos. Tienen valor clínico por la capacidad de discriminar un LES idiopático de un LES por fármacos. Normalmente en el LES inducido por fármacos se encuentra además el anti-DNA ss, no el nativo, por lo que la valoración de los dos parámetros conjuntamente es de gran utilidad.

En los últimos años se ha destacado la importancia de los anticuerpos anti-histonas (anti-H, anti-H1 y anti-H3) como marcadores específicos en el LES idiopático, y como posible marcador de afectación neuropsiquiátrica[9]. Además, dentro de los anticuerpos antihistonas encontramos los anti-nucleosoma y anti-cromatina, presentes en > 50% de los pacientes con LES y cuya utilidad ha sido previamente comentada[10].

### Anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles (ENA)

Son moléculas solubles por lo que son fácilmente extraíbles del núcleo mediante soluciones isotónicas. De hecho se han identificado más de 20 grupos antigénicos extraíbles de los que, en el LES, tienen importancia los grupos antigénicos Sm/RNP y los Ro/SSA y LA/SSB. Las partículas de RNP están compuestas por ARN unido a una o varias proteínas. La ARN polimerasa es la enzima que interviene en la transcripción de ADN en ARN mensajero. Existen tres tipos I, II y III. Las partículas de RNP más abundantes en el núcleo son un grupo de pequeños productos de la ARN polimerasa II, ricos en uracilo denominados UsnRNA (uridin small nuclear RNA), que están asociadas al grupo antigénico RNP/Sm. Títulos altos de anti U1-RNP se asocian a EMTC, pero no son específicos ya que se pueden encontrar también en otras enfermedades, como LES y ES[11]. El anti-Sm es un anticuerpo anti-RNP detectado por primera vez en un paciente que se llamaba Smith, de ahí su nombre, que se encuentra en un 30% de pacientes con LES, con elevada especificidad, por lo que su presencia se incluye como criterio diagnóstico de LES. La mayoría de pacientes con anti-Sm presentan también otros anti-RNP, pero no ocurre así a la



**Figura 1.** Lesiones anulares policíclicas de bordes necróticos en área fotoexpuesta, características de LECS.

inversa. Clínicamente, los pacientes con este autoanticuerpo presentaron una mayor frecuencia de artritis, afectación renal, rash malar, vasculitis y niveles bajos de C3 en un estudio realizado en China[12].

El grupo antigénico Ro/SSA y La/SSB está asociado a otro grupo de moléculas RNP, que se localizan en el núcleo y también en el citoplasma. Los anticuerpos anti-Ro se dirigen frente a proteínas de 60 y de 52 kD y los anticuerpos anti-La frente a una proteína de 48 kD. A finales de los años 1970 se demostró la identidad de estos anticuerpos como los que se habían descrito previamente en el síndrome de Rowell (anti-SjT) y SSA y SSB en el SS. Habitualmente se encuentran ambos tipos de anticuerpos en el mismo paciente, y son marcadores de subtipos concretos de lupus como: LES del anciano; LES asociado a deficiencias hereditarias del complemento; LECS, con marcada fotosensibilidad (Figura 1); LECS inducido por fármacos y lupus neonatal. El paralelismo entre las lesiones cutáneas del lupus neonatal y la persistencia de anticuerpos maternos en el suero del lactante afecto representa una evidencia del papel patogenético de estos anticuerpos[13]. Sin embargo, estos anticuerpos no son específicos y se encuentran con elevada prevalencia en el SS y en otras enfermedades del tejido conectivo como la EMTC, la ES y la MII.

En general no se ha encontrado asociación entre la concentración de anticuerpos anti-ENA y la actividad de la enfermedad en el LES, por lo que no se recomienda realizar determinaciones periódicas[14].

### Anticuerpos anti-Ku

El antígeno Ku es un heterodímero de dos elementos de 70 y 80 kD, relacionado con el complejo de transcripción. Se ha detectado en LES, SS y AR, pero se relaciona sobre todo con

síndromes de solapamiento que presentan enfermedad pulmonar intersticial, miositis, artritis, Raynaud y síndrome seco. Aparecen junto con otros anticuerpos en el LES y en el SS, pero se encuentran aisladamente en la ES y en la poli-miositis[15]. Se ha descrito una neuropatía transitoria de nervios craneales en pacientes con anticuerpos anti-Ku[16].

### Anticuerpos anti-colágeno VII

Anticuerpos dirigidos contra la membrana basal epidérmica. Por microscopía electrónica se demuestra que se fijan por debajo de la lámina densa, en las fibrillas de anclaje. Por inmunoblot y ELISA se ha comprobado que se dirigen frente a una proteína dérmica de 290 kD que corresponde a la cadena alfa del colágeno VII. Estos anticuerpos se encuentran en la epidermolisis ampollosa adquirida y en el LES ampollosa, proceso poco frecuente, que se concentra mayormente en individuos de raza negra. Se trata de pacientes con LES que presentan una erupción ampollosa generalizada, que suele responder bien a tratamiento con sulfona[17].

### Esclerodermia

En la ES se encuentran anticuerpos antinucleares en un 90% de los casos aproximadamente. <sup>18</sup> Según el patrón de fluorescencia en el núcleo se puede inferir la especificidad de los mismos: nucleolar granular (Topoisomerasa-I), nucleolar homogéneo (PM/Scl), moteado puntiforme en cromatina en metafase (anticentrómero), etc.[19].

Existen dos grandes subgrupos de esclerodermia sistémica, la difusa (ESd) y la limitada (ESI). Los anticuerpos específicos antitopoisomerasa I (anti-Scl-70) y anticentrómero son marcadores de estas dos formas de esclerodermia, ESd y ESI respectivamente (Figura 2). Estos anticuer-



**Figura 2.** Esclerodactilia con úlceras isquémicas dolorosas.

**Tabla 5.** Anticuerpos en la esclerodermia

Autoanticuerpo	Comentario
Antitopoisomerasa I/anti Scl-70	25% ESd, fibrosis pulmonar
Anticentrómero	55-98% ESI, hipertensión pulmonar, necrosis digital
Anti-U1RNP	20% esclerodermias, solapamiento (EMTC)
Anti-U2RNP	15% escleromiositis
Anti-Ku	40% escleromiositis
Anti-PM-Scl	8% escleromiositis
Anti-ARN-polimerasa I	4% ESd con grave afectación pulmonar y renal
Antifibrilarina (anti-U3-RNP)	8% ESd, hipertensión pulmonar
Anti-NOR-90	2% esclerodermia, predominio ESd con fibrosis pulmonar
Anti-p53	40-78% ES, más en ESI, asociado a formas leves (correlación negativa con la gravedad cutánea y pulmonar)
Anti-Th/To	ESI, marcador de hipertensión pulmonar
Anti-Ro	Asociación a síndrome seco

pos son excluyentes, no se encuentran nunca los dos en el mismo paciente. No se producen cambios de especificidad de estos anticuerpos, comportándose como marcadores biológicos y mostrando, además, una franca correlación con características clínicas bien definidas y con el pronóstico de la enfermedad[20].

Además de los anticuerpos anti-centrómero, en la Esl, podemos encontrar de forma menos frecuente otros anticuerpos como: anti-U2 RNP, anti-Th/To y otros más propios de síndromes de solapamiento como: anti-U1 RNP —asociado a EMTC—, anti-Pm/Scl —asociado a polimiositis— y anti-Ku —relacionado con LES y polimiositis—[21]. Por otro lado, en la forma difusa podemos encontrar los siguientes autoanticuerpos: anti-ARN polimerasa I y III, anti-U3 RNP/fibrilarina y anti-NOR 90.

Estos anticuerpos ayudan a definir mejor el tipo y gravedad de afección sistémica (afectación inflamatoria pulmonar, vasculopatía pulmonar y/o renal) otorgándoles un valor pronóstico. En un amplio estudio realizado por Steen se encontraron los siguientes porcentajes de supervivencia a 10 años del diagnóstico: en la Esl, 88% en pacientes con anti-U1 RNP, 75% para los anti-centrómero, 72% para anti-PmScl y 65% para anti-Th/To; en la ESd, 64% para anti-topoisomerasa I, 61% para anti-U3 RNP, y 75% para anti-ARN polimerasa III[22].

En la Tabla 5 se resumen las principales características de cada anticuerpo[23-25].

Finalmente, se han descrito una serie de anticuerpos en la ES que pueden tener valor patogénico y, por tanto, un gran interés en el campo de la investigación, pero que de momento son de escasa aplicación clínica. Entre ellos tenemos los anti-células endoteliales (inducen la apopto-

sis de las células endoteliales), anti-fibrilina —anti-FBN 1— (pueden colaborar con el Scl-70 en amplificar la cascada fibrogénica activando los fibroblastos), anti-metaloproteinasas —anti-MMP 1 y 3— (previenen la degradación de proteínas de la matriz extracelular), y anti-factor de crecimiento derivado de las plaquetas y de su receptor —anti-PDGFR— (son un marcador de daño endotelial y estimulan a los fibroblastos)[19].

## Dermatomiositis

Más del 90% de los casos de DM presentan ANA, aunque la mayoría no son detectables con la técnica de inmunofluorescencia convencional y se requieren de técnicas más sensibles como la inmunoprecipitación. Se distinguen los anticuerpos específicos de miositis que se encuentran en un 50% de los pacientes con MII (dermato/polimiositis) y los anticuerpos asociados a miositis que se observan en cuadros de solapamiento entre MII y otras enfermedades autoinmunes, sobre todo, esclerodermia (anti-U1 RNP, anti-U3 RNP (fibrilarina), anti-Pm-Scl, anti-Ro52 y anti-Ku)[26]. Entre los primeros son importantes los anticuerpos antisintetasa para los ARN de transferencia y los anticuerpos anti-Mi-2. Ambos tipos de anticuerpos son muy específicos, pero poco sensibles. Recientemente se han identificado nuevos anticuerpos en la dermatomiositis amiopática (anti-CADM-140) y en la dermatomiositis asociada a cáncer (anti-p155/140), hecho de gran importancia porque hasta ahora no se conocían anticuerpos asociados a estas formas de enfermedad.

De nuevo, la determinación de estos anticuerpos permite definir síndromes clínico-serológicos concretos que nos



**Tabla 6.** Anticuerpos específicos de miositis

Autoanticuerpo	Comentario
Anti-aminoacyl-tRNA sintetasa:	síndrome antisintetasa: miositis, neumonitis intersticial, artritis, fiebre, Raynaud y manos de mecánico
Anti-histidil-tRNA (anti-Jo-1)	20% MII (60-80% de síndrome antisintetasa)
Anti-treonil-tRNA (anti-PL-7)	3% MII
Anti-alanil-tRNA (anti-PL-12)	3% MII (neumonitis intersticial)
Anti-isoleucil-tRNA (anti-OJ)	2% polimiositis (neumonitis intersticial)
Anti-glicil-tRNA (anti-EJ)	2% dermatomiositis
Anti-asparragil-tRNA (anti-KS)	2% MII (neumonitis intersticial)
Anti-fenilalanil-tRNA (anti-Zo)	1% MII
Anti-tirosil-tRNA (anti-Ha)	1% MII
Anti-SRP (signal recognition particle)	5% DM con miopatía aguda grave
Anti-MI-2	9% MII, muy específicos de dm (20%), clínica cutánea típica, bajo riesgo de afectación pulmonar y buena respuesta al tratamiento
Anti-CDAM-140	50% dermatomiositis amiofática; neumonitis intersticial rápidamente progresiva
Anti-p155/140	70% dermatomiositis con cáncer; 23% DM juvenil; indicador de afectación cutánea grave
Anti-p140 (Mj)	20% MII juvenil (sobre todo DM); indicador de afectación cutánea (calcinosis)
Anti-SAE	5% DM con clínica inicial amiofática.

aportan información relevante para el manejo y pronóstico de los pacientes (Tabla 6)[27, 28].

Los anticuerpos antisintetasa se dirigen contra las aminoacyl-tARN sintetetas que catalizan la unión de cada uno de los aminoácidos con su correspondiente ARN de transferencia, en el proceso de síntesis de proteínas. Son los anticuerpos más frecuentes en los pacientes con MII y se encuentran, sobre todo, en los pacientes con polimiositis. Se conocían 6 anticuerpos antisintetasa distintos, pero en los últimos dos años se han descrito dos nuevos anticuerpos, anti-fenilalanina-tARN sintetasa (anti-Zo) y anti-tirosina-tARN-sintetasa (anti-YRS o Ha)[29, 30]. Estos anticuerpos son generalmente excluyentes y sólo se encuentra uno de ellos en cada paciente.

Los anticuerpos antisintetasa son marcadores de neumopatía intersticial asociada a miositis. Esta neumopatía se encuentra en el 95% de los casos con anticuerpos antisintetasa y sólo en el 40% de los casos sin anticuerpos. La mayoría de pacientes presentan además síndrome de Raynaud, artritis, fiebre y unas lesiones cutáneas distintas de la DM clásica, las “manos de mecánico” (Figura 3). Este conjunto de síntomas se conoce como síndrome antisintetasa.

Los anticuerpos anti-Jo-1 son los más frecuentes, ya que se identifican en el 20% de los pacientes con miositis. El resto de anticuerpos se encuentran en menos de un 5% de los casos y algunos de ellos se han identificado hasta ahora en un solo paciente. Son marcadores de enfermedad pulmonar intersticial, y deben solicitarse en pacientes con patología pulmonar

primaria, sin otros signos y síntomas[31]. La positividad de estos anticuerpos predice el posterior desarrollo de miositis[32]. La evolución de la neumopatía intersticial parece ser distinta en los pacientes con o sin anticuerpos, aunque el pronóstico final es semejante en ambos grupos. Los pacientes con anticuerpos antisintetasa responden mejor al tratamiento con corticoides en las fases iniciales, pero las recidivas son constantes, por lo que el pronóstico a largo plazo es similar al de los pacientes sin anticuerpos. Estos anticuerpos son excepcionales en las formas juveniles de MII[33].

Los anticuerpos anti-SRP (*signal recognition particle*) se encuentran entre un 5-10% de pacientes con MII[34]. Son



**Figura 3.** Manos de mecánico. Hiperqueratosis palmar en paciente con síndrome antisintetasa.

marcadores de una enfermedad de evolución grave, ya que la miositis es de aparición aguda y progresiva y la respuesta al tratamiento con corticoides es escasa. La disfagia es frecuente, aunque parecen tener una menor frecuencia de neumonitis intersticial. La biopsia muscular muestra una miositis necrotizante con alteraciones en los capilares del endomisio, pero con escaso componente inflamatorio, lo que la distingue de la miositis inflamatoria clásica[35].

Los anticuerpos anti-Mi-2, aunque se identifican en un escaso número de pacientes (9%), son muy específicos de la DM clásica en adultos y en niños (presentes en el 20% de las DM), con lesiones cutáneas típicas. La afección pulmonar es escasa en estos pacientes y, en general, presentan buena respuesta al tratamiento[36].

Los anti-CADM-140 fueron descritos por Sato[37] en 8 de 15 (53%) pacientes con DM amiofálica. Cinco de los 13 pacientes presentaban enfermedad pulmonar intersticial de evolución aguda, y los anticuerpos estaban presentes en cuatro de ellos. El antígeno diana de estos anticuerpos ha sido recientemente caracterizado como la proteína citoplasmática MDA5, involucrada en la respuesta inmune innata contra infecciones víricas[38]. Estos anticuerpos se consideran como un nuevo marcador serológico específico de un subgrupo de miositis con neumopatía intersticial aguda, aunque sólo se ha encontrado en pacientes japoneses.

Los anticuerpos anti-p155/140 han sido recientemente identificados por Targoff en pacientes con DM pero no en LES ni en otras enfermedades autoinmunes, por lo que se

consideran específicos de DM[39]. La clínica es clásica, pero con lesiones cutáneas típicas más prominentes, mayor presencia de eritema flagelado, y ausencia de enfermedad pulmonar intersticial. Lo más destacado es que en el grupo de pacientes con estos anticuerpos la frecuencia de neoplasia asociada fue mucho mayor (71%) que en los pacientes sin estos anticuerpos (11%). Por este motivo puede ser un marcador útil para identificar a los pacientes con neoplasia o con riesgo de neoplasia[40].

Betteridge demostró recientemente un nuevo anticuerpo, denominado anti-SAE, en 2 pacientes con DM que no se encontró en otras enfermedades autoinmunes ni en controles sanos, considerándose específico de DM. La diana de este nuevo anticuerpo fue identificada como *small ubiquitin-like modifier 1 (SUMO-1) activating enzyme A subunit and SUMO-1 activating enzyme B subunit*. Ambos pacientes mostraron un fenotipo similar, presentándose inicialmente como una DM amiofálica que evolucionó hacia una miositis franca en los siguientes meses, junto con una clínica cutánea grave, disfagia y neumonitis intersticial[41].

También se han hecho avances serológicos en el grupo de DM juvenil, con la identificación del anti-p155/140 y de un anticuerpo distinto a los anteriormente descritos, el anti-p140 (anti-MJ) dirigido contra un factor de transcripción nuclear — NXP-2—, que se encuentran colectivamente en más del 40% de los niños con DM. La presencia de estos anticuerpos parece definir un subgrupo de DM juvenil con mayor afectación cutánea (ulceración, edema y calcinosis)[42, 43].

## Bibliografía

1. Sinico RA, Radice A. [The clinical immunology laboratory in diagnosis and monitoring of systemic lupus erythematosus and connective tissue diseases]. *G Ital Nefrol* 2005; 33: S21-6.
2. Kurien BT, Scofield RH. Autoantibody determination in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 2006; 64: 227-35.
3. Yamasaki Y, Narain S, Yoshida H, Hernández L, Barker T, Hahn PC et al. Autoantibodies to RNA helicase A: a new serologic marker of early lupus. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 596-604.
4. Kavanaugh AF, Solomon DH. American College of Rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 546-55.
5. Rekvig OP, Nossent JC. Anti-double-stranded DNA antibodies, nucleosomes, and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 300-12.
6. Haugbro K, Nossent JC, Winkler T, Figenschau Y, Rekvig OP. Anti-dsDNA antibodies and disease classification in antinuclear antibody positive patients: the role of analytical diversity. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 386-94.
7. Moura CG, Lima I, Barbosa L, Athanasio D, Reis E, Reis M. Anti-C1q antibodies: association with nephritis and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Anal* 2009; 23: 19-23.
8. Souza A, Da Silva LM, Oliveira FR, Roselino AM, Louzada-Junior P. Anti-nucleosome and anti-chromatin antibodies are present in active systemic lupus erythematosus but not in the cutaneous form of the disease. *Lupus* 2009; 18: 223-9.
9. Sun XY, Shi J, Han L, Su Y, Li ZG. Anti-histones antibodies in systemic lupus erythematosus: prevalence and frequency in neuropsychiatric lupus. *J Clin Lab Anal* 2008; 22: 271-7.
10. Muller S, Dieker J, Tincani A, Meroni PL. Pathogenic anti-nucleosome antibodies. *Lupus* 2008; 17: 431-6.
11. Keith MP, Moratz C, Tsokos GC. Anti-RNP immunity: implications for tissue injury and the pathogenesis of connective tissue disease. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 232-6.
12. Ni JD, Yao X, Pan HF, Li XP, Xu JH, Ye DQ. Clinical and serological correlates of anti-Sm autoantibodies in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: 1,584 cases. *Rheumatol Int* 2009; 29: 1323-6.
13. Meyer O. Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies. What's new? *Ann Med Interne (Paris)* 2002; 153: 520-9.
14. Agarwal S, Harper J, Kiely PD. Concentration of antibodies to extractable nuclear antigens and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18: 407-12.
15. Cavazzana I, Ceribelli A, Quinzanini M, Scarsi M, Airò P, Cattaneo R, Franceschini F. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in systemic autoimmune diseases. *Lupus* 2008; 17: 727-32.
16. Gryga K, Milewski M, Zółci ski M, Dyczek A, Musiał J. Anti-Ku autoantibodies: series of 5 cases. *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119: 95-7.

17. Shirahama S, Furukawa F, Yagi H, Tanaka T, Hashimoto T, Takigawa M. Bullous systemic lupus erythematosus: detection of antibodies against noncollagenous domain of type VII collagen. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 844-8.
18. Okano Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 709-35.
19. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009; 360: 1989-2003.
20. Reveille JD, Solomon DH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 399-412.
21. Raijmakers R, Renz M, Wiemann C, Egberts WV, Seelig HP, Van Venrooij WJ et al. PM-Scl-75 is the main autoantigen in patients with the polymyositis/scleroderma overlap syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 565-9.
22. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 35-42.
23. Meyer O. Prognostic markers for systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 490-4.
24. Hara T, Ogawa F, Muroi E, Komura K, Takenaka M, Hasegawa M et al. Anti-p53 autoantibody in systemic sclerosis: association with limited cutaneous systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2008; 35: 451-7.
25. Santiago M, Baron M, Hudson M, Burlingame RW, Fritzlner MJ. Antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis detected by ELISA. *J Rheumatol* 2007; 34: 1528-34.
26. Koenig M, Fritzlner MJ, Targoff IN, Troyanov Y, Senecal JL. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and outcomes. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: R78.
27. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 607-12.
28. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Newly identified autoantibodies: relationship to idiopathic inflammatory myopathy subsets and pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 675-80.
29. Betteridge Z, Gunawardena H, North J, Slinn J, McHugh N. Anti-synthetase syndrome: a new autoantibody to phenylalanyl transfer RNA synthetase (anti-Zo) associated with polymyositis and interstitial pneumonia. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1005-8.
30. Hashish L, Trieu EP, Sadanandan P, Targoff IN. Identification of autoantibodies to tyrosyl-tRNA synthetase in dermatomyositis with features consistent with antisynthetase syndrome (abstract). *Arthritis Rheum* 2005; 52: S312.
31. Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 459-67.
32. Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, Imura Y, Fujita Y, Kawabata D, et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006; 39: 233-41.
33. Wedderburn LR, McHugh NJ, Chinoy H, Cooper RG, Salway F, Ollier WE et al. HLA class II haplotype and autoantibody associations in children with juvenile dermatomyositis and juvenile dermatomyositis-scleroderma overlap. *Rheumatology* 2007; 46: 1786-91.
34. Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1361-70.
35. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, Lundberg IE, Moutopoulos HM, Vencovsky J et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1635-8.
36. Targoff IN, Reichlin M. The association between Mi-2 antibodies and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 796-803.
37. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1571-6.
38. Sato S, Hoshino K, Satoh T, Suwa A, Hirakata M. MDA5 (melanoma-differentiation-associated gene 5) as an autoantigen recognised by anti-CADM-140 antibody in patients with clinically amyopathic dermatomyositis (abstract). *Arthritis Rheum* 2008; 58: S923.
39. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, Perurena O, Koneru B, O'Hanlon TP et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3682-9.
40. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, Kondo M, Saito Y, Komura K et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology* 2007; 46: 25-8.
41. Betteridge Z, Gunawardena H, North J, Slinn J, McHugh N. Identification of a novel autoantibody directed against small ubiquitin-like modifier activating enzyme in dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3132-7.
42. Gunawardena H, Wedderburn LR, North J, Betteridge Z, Dunphy J, Chinoy H et al. Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2008; 47: 324-8.
43. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NH. Newly identified autoantibodies: relationship to idiopathic inflammatory myopathy subsets and pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 675-80.

## Cuestionario de autoevaluación

1. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?
  - a) Títulos elevados de anticuerpos antinucleares pueden detectarse en el lupus eritematoso sistémico.
  - b) Títulos elevados de anticuerpos antinucleares pueden detectarse en la esclerosis sistémica.
  - c) Títulos elevados de anticuerpos antinucleares son diagnósticos de enfermedad autoinmune.
  - d) Títulos bajos de anticuerpos antinucleares deben hacernos dudar del diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.
  - e) Títulos bajos de anticuerpos antinucleares es un hallazgo común en sujetos sanos.
2. ¿Cuál de las siguientes combinaciones de autoanticuerpos es más propia del lupus inducido por fármacos?
  - a) Anti-ADNss y anti-histonas.
  - b) Anti-ADNds y anti-Ro52.
  - c) Anti-ADNds y anti-histonas.
  - d) Anti-ADNss y anti-Ro52.
  - e) Anti-histonas y anti-Ro52.
3. ¿Cuál de los siguientes se considera específico de LES?
  - a) Anti-Ku.
  - b) Anti-ADNds.
  - c) Anti-colágeno VII.
  - d) Anti-PCNA.
  - e) Anti-U1RNP.
4. ¿Cuál de los siguientes anticuerpos se detecta de forma constante en la enfermedad mixta del tejido conectivo?
  - a) Anti-Pm/Scl.
  - b) Anti-U1RNP.
  - c) Anti-U2RNP.
  - d) Anti-SRP.
  - e) Anti-Ku.
5. ¿Cuál de los siguientes anticuerpos se relaciona con la actividad de la enfermedad en el LES?
  - a) Anti-DNAs.
  - b) Anti-cromatina.





- c) Anti- C1q.  
d) Anti- nucleosoma.  
e) Todas las anteriores.
6. ¿Cuál de las siguientes técnicas de laboratorio presenta un mayor valor predictivo positivo para el diagnóstico de LES?:  
a) IFI.  
b) ELISA ADNds en fase sólida.  
c) ELISA ADNds en fase líquida.  
d) CLIFT.  
e) EliA.
7. ¿Cuál de los siguientes anticuerpos se encuentra mayormente en la Esd?:  
a) Anti-centrómero.  
b) Anti-ARN polimerasa III.  
c) Anti-U1RNP.  
d) Anti-Ku.  
e) Anti-Th/To.
8. La presencia del autoanticuerpo anti-fibrilarina en un paciente con esclerodermia es indicador de:  
a) Buen pronóstico.  
b) Afectación cutánea limitada.  
c) Ausencia de afectación pulmonar.  
d) Glomerulonefritis necrotizante.  
e) Grave compromiso orgánico.
9. La presencia del autoanticuerpo anti-Th/To es marcador de:  
a) LES con fotosensibilidad grave.  
b) ESI con hipertensión pulmonar.  
c) ESI con afectación renovascular.  
d) Esd con fibrosis pulmonar.  
e) LES con Raynaud.
10. ¿Cuál de los siguientes auto-anticuerpos marca un peor pronóstico vital en la esclerosis sistémica?:  
a) Anti-U3-RNP.  
b) Anti-U1-RNP.  
c) Anti-U2-RNP.  
d) Anti-ARN polimerasa III.  
e) Anti-topoisomerasa I.
11. Los anticuerpos anti-Ro van dirigidos frente a 2 proteínas; una de 52 kD y la otra de:  
a) 60 kD.  
b) 80 kD.  
c) 70 kD.  
d) 48 kD.  
e) 290 kD.
12. Los anticuerpos anti-centrómero se relacionan con una mayor afectación:  
a) del parénquima pulmonar.  
b) del parénquima renal.  
c) del endotelio vascular.  
d) de todas las anteriores.  
e) de ninguna de las anteriores.
13. Los anticuerpos antisintetasa van dirigidos contra proteínas:  
a) del núcleo.  
b) del nucleolo.  
c) del citoplasma.  
d) del citoesqueleto.  
e) de la matriz extracelular.
14. El síndrome antisintetasa se caracteriza por una serie de signos clínicos, excepto:  
a) Fenómeno de Raynaud.  
b) Artritis.  
c) Neumonitis intersticial.  
d) Vasculitis.  
e) Manos de mecánico.
15. ¿Cuál de los siguientes anticuerpos anti-tRNA sintetasa predomina en los pacientes con síndrome antisintetasa?:  
a) Anti-Jo 1.  
b) Anti-PL-7.  
c) Anti-PL-12.  
d) Anti-KS.  
e) Anti-OJ.
16. ¿Cuál de los siguientes anticuerpos se ha asociado a una miositis necrotizante aguda?:  
a) Anti-SRP.  
b) Anti-Mi-2.  
c) Anti-SAE.  
d) Anti-p155/140.  
e) Anti-Ro.
17. ¿Cuál de los siguientes anticuerpos se ha asociado a una mayor gravedad de la afectación cutánea en los pacientes con DM juvenil?:  
a) Anti-Mi-2.  
b) Anti-SAE.  
c) Anti-p155/140.  
d) Anti-p140 (Mj).  
e) La c y la d son correctas.
18. ¿Cuál de los siguientes anticuerpos se ha descrito asociado de forma significativa a la DM con cáncer?:  
a) Anti-p140.  
b) Anti-CDAM-140.  
c) Anti-p155/140.  
d) Anti-SAE.  
e) Anti-Zo.
19. Los anticuerpos anti-CDAM-140 parecen definir un subgrupo de pacientes con DM que se caracterizan clínicamente por:  
a) DM juvenil asociada a cáncer.  
b) DM amiofática con afectación pulmonar progresiva.  
c) DM amiofática con pobre respuesta al tratamiento.  
d) DM con miositis grave.  
e) DM con lesiones cutáneas necróticas.
20. ¿Cuál de los siguientes anticuerpos hace probable la evolución de una DM amiofática a una forma con afectación muscular y visceral grave?:  
a) Anti-SRP.  
b) Anti-SAE.  
c) Anti-p140 (Mj).  
d) Anti-PL-7.  
e) Anti-Mi-2.

**Respuestas del cuestionario: Aparecerán en esta página en el número 6 de 2010.**

**Respuestas del cuestionario del número 2 de 2010:** 1ace, 2bcd, 3acd, 4todos, 5ab, 6acd, 7bcd, 8acd, 9bde, 10ade, 11acd, 12e, 13d, 14c, 15be, 16a, 17e, 18c, 19ade, 20d