

# Utilidad de los anticuerpos anti-Ro/SSA en dermatología

Dr. J Esteban Orozco La Roche,\* Dr. Fermín Jurado Santa Cruz\*\*

## RESUMEN

Los anticuerpos anti-Ro son una herramienta de diagnóstico esenciales para el diagnóstico dermatológico de diversas enfermedades autoinmunes como lo son el lupus eritematoso cutáneo subagudo, neonatal, el seronegativo o asociado a deficiencias del complemento y el síndrome de Sjögren, entre otros padecimientos.

Palabras clave: Anticuerpos anti-Ro.

## ABSTRACT

*The anti-Ro antibodies are an essential diagnostic tool to the dermatologic diagnosis of several auto immune diseases like Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus, neonatal, seronegative of complement associated deficiency and the Sjögren's Syndrome, among others.*

*Key words: Anti Ro/SSA autoantibodies.*

## INTRODUCCIÓN

En los últimos 15 años se ha mostrado un gran interés en los anticuerpos antinúcleo y citoplasmáticos, ya que además de ser útiles en el diagnóstico de múltiples enfermedades, también han permitido comprender mejor los posibles mecanismos patogénicos por los que tales anticuerpos pueden ocasionar daño tisular, sus desencadenantes y las bases genéticas para que esto ocurra. Los anticuerpos anti-Ro (SSA) constituyen un estudio inmunológico auxiliar en el diagnóstico de los pacientes con enfermedades del tejido conectivo como son el lupus eritematoso del anciano, o como predictores para el pronóstico de algunas vasculitis del síndrome de Sjögren.

Los anticuerpos anti-Ro se describieron por primera vez hace 30 años en un paciente con lupus eritematoso sistémico (LES) con poliserositis, fotosensibilidad y con anticuerpos antinucleares (ANA) negativos. En un inicio se le llamó "antígeno citoplasmático" y después anti-Ro por las primeras dos letras del apellido de un paciente que tenía manifestaciones clínicas obvias de LES pero con ANA negativos. Este anticuerpo muy probablemente era igual al anticuerpo precipitante anti-SjT

descrito en 1960 en pacientes con síndrome de Sjögren (SS).<sup>1,2</sup>

### Bases biológicas

El antígeno Ro es una ribonucleoproteína compuesta por RNA y una porción proteica que se localiza sobre todo en el citoplasma de la célula, (de aquí el nombre scRNP, small cytoplasmic ribonucleoproteins). En la porción proteica existen al menos cuatro polipéptidos antigenicos distintos cuyos tamaños oscilan entre 52 y 60 kD, capaces de reaccionar con un suero monoespecífico anti-Ro. Estos polipéptidos forman complejos con hYRNA (hY = human y cytoplasmic), una familia de cuatro pequeñas moléculas citoplasmáticas RNA ricas en uridina (hY1, hY2, hY3 y hY5).

La localización subcelular del antígeno Ro es ubicua, tanto en el núcleo como en el citoplasma dependiendo de la fase del ciclo celular en el que se encuentre. Al parecer ocurre una importación al núcleo de las RNP Ro para formar un ensamblaje del Ro de 60 kD con los hYRNA en el núcleo, y una vez formado el complejo es rápidamente exportado al citoplasma mediado por mecanismos de transporte activo.<sup>3</sup>

La proteína Ro mejor estudiada es la de 60 kD. Tiene dos estados biológicos, uno fosforilado (y quizás por lo tanto inactivo) que ocurre durante la división celular, y el otro desfosforilado durante la interfase donde aparentemente interviene en el trabajo celular.<sup>3,4</sup> La proteí-

\* Residente 3er año Dermatología, Centro Dermatológico Pascua (CDP).

\*\* Jefe de Enseñanza, CDP.

na de 52 kD parece ser predominantemente nuclear funcionando como regulador genético. Existe controversia sobre el componente de 46 kD (proteína idéntica a la calrreticulina) como verdadero componente del autoantígeno Ro.<sup>5</sup>

El mecanismo de daño no es tan obvio como el de los anticuerpos anticolinesterasa de la miastenia gravis y por lo tanto se podría suponer un mecanismo patogénico de mayor sofisticación que incluyera un factor externo desencadenante (o quizás perpetuante) como el virus de la estomatitis vesicular, el Epstein-Barr, VIH o HTLV y/o una substancia química. El huésped reacciona contra este agente interactuando con el autoantígeno Ro y probablemente involucre estructuras moleculares del HLA y receptores específicos de células T. Con esto se producen los anticuerpos anti-Ro y/u otros anticuerpos que junto con la inflamación y el daño del agente en sí, producirán las manifestaciones clínicas de cada padecimiento.<sup>6</sup>

No se sabe a ciencia cierta donde se producen estos anticuerpos, sin embargo en un artículo reciente,<sup>7</sup> se demostró la presencia de células productoras de autoanticuerpos en la misma glándula salival de pacientes con SS, observando además una relación cuanti-cualitativa positiva de los niveles glándula salival/suero de estos anticuerpos. Por otra parte, se han encontrado concentraciones mayores de anti-Ro en riñones de pacientes lúpicos en su suero, y sin embargo la glomerulonefritis en estos enfermos es poco frecuente.

#### Inmunogenética

Al parecer la respuesta de este anticuerpo está asociada con una glutamina en la posición 34 de la cadena alfa y de la leucina en la posición 26 de la cadena beta de la molécula DQ. Se ha demostrado una estrecha relación entre anti-Ro y la presencia del antígeno DR3 sobre todo en pacientes con SS o LES de inicio tardío, no así en los jóvenes lúpicos, que expresan más el DR2. Los pacientes con HLA-DR3 así mismo expresan el anti-La (SSB).<sup>4</sup> También es frecuente en los heterocigotos para DQ1 y DQ2. En orientales con eritema anular recurrente y SS frecuentemente expresan HLA-DRw52<sup>8</sup> y los negros africanos los haplotipos DRW18 y DQW4. El DQW6/DQW2.1 heterocigoto de los pacientes lúpicos anti-Ro positivo se expresa 20% más que en los otros pacientes con LES y controles. La deficiencia homocigota de C2 se ha asociado con los haplotipos HLA-A2, B18 y DR2.

#### Métodos de detección

Por su facilidad y costo-efectividad se utilizan la contrainmunoelctroforesis y la doble difusión en gel

empleando bazo bovino.<sup>1,3</sup> Sin embargo pueden detectarse con pruebas de precipitación del RNA, con una alta sensibilidad y especificidad.

#### UTILIDAD CLÍNICA

##### Población general

Se calcula que aproximadamente 0.5% de ésta es positiva para el anti-Ro. Pueden permanecer asintomáticas o sin manifestar alteraciones, sin embargo es posible que quizás favorecido por la exposición solar a lo largo de 30 o 40 años podrían desarrollar una enfermedad del tejido conectivo o con el embarazo concebir a un recién nacido con lupus neonatal (LEN). Como lo demuestra Waltuck, en un estudio de 23 madres asintomáticas de un hijo con LEN, el 26% desarrolló una enfermedad reumatólogica indiferenciada, el 9% tuvo SS y el 13% LES.<sup>9</sup>

##### Lupus eritematoso

Es la enfermedad que más se asocia con anti-Ro, con una positividad reportada en 7 estudios del 14 al 39% (promedio 27.7%), que se incrementa hasta 45 a 50% cuando se analiza por ELISA. En caso de un LE de inicio tardío (mayor de 50 años) la positividad es del 92%.<sup>10</sup>

La dermatosis más frecuentemente encontrada es el eritema en alas de mariposa en un 58% de los pacientes con LES anti-Ro+. Se presenta fotosensibilidad del 60 al 90% de los pacientes LES-anti-Ro+, este proceso podría ser activado por luz UV de onda larga de relativa energía baja. Aunque varios experimentos *in vitro* han demostrado una mayor expresividad de Ro bajo el influjo de luz ultravioleta, no se puede comprobar que los anti-Ro causen tal fotosensibilidad, ya que los pacientes con SS no la desarrollan a pesar de ser positivos a éstos. Las hipótesis para explicar lo anterior, es una probable sobreproducción de Ro en los queratinocitos con mayor traslocación de éste a la superficie de dichas células.

Del 13 al 19% de los lúpicos anti-Ro+ presentan vasculitis cutánea manifestada como púrpura palpable o no palpable de las extremidades inferiores, vasculitis urticaria o leucocitoclástica. Muchos pueden tener crioglobulinemia y/o hipergammaglobulinemia sobre todo si se asocia a SS. Se ha postulado que podría existir daño endotelial mediado por anticuerpos y que los pacientes con LES y Anti-Ro pueden tener un riesgo mayor de vasculopatía multiorgánica, miositis y enfermedad pulmonar progresiva.<sup>11</sup>

El 20% aproximadamente tienen lesiones de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA) que se puede

manifestar como lesiones anulares eritematosas policíclicas, a veces con escama fina interna (como en el eritema anular) en tronco y brazos. Es común que comience como una placa eritematosa con expansión centrífuga y aclaramiento central. Otra forma de expresión son pequeñas placas eritematosas hiperqueratósicas de aspecto psoriasiforme. En el 15% de estos enfermos se ha detectado eritema malar.

Muchos de estos pacientes son mujeres jóvenes con fotosensibilidad, moderado ataque sistémico y asociación con los antígenos DR3 y al parecer el 73% de estos pacientes son ANA negativos.<sup>1</sup> El LECSA es positivo para el anti-Ro en aproximadamente 70% de los casos, con una relación negativa estadísticamente significativa con anti-DNA nativo y de cadena simple, Sm, U1-RNP y anticuerpos anticardiolipina.<sup>12</sup> Cuando ocurre un LECSA asociado a drogas, la positividad es prácticamente del 100%. Además, las mujeres parecen expresar más el anti-Ro que los hombres (86% vs 30%).

En el estudio de Lee y Roberts<sup>13</sup> mencionan que todos los pacientes con LECSA tuvieron títulos altos precipitantes anti-60 kd Ro y variables para el anti-52 kd. Todos presentaron fotosensibilidad y depósitos de IgG e IgM en la epidermis. En comparación, el 67% aproximadamente de los pacientes con lupus eritematoso discoide (LED) presentaron títulos bajos de anticuerpos no precipitantes anti-60-kd Ro y/o 52 kd Ro/SSA (27%). Sólo uno de 15 enfermos no tuvieron depósitos de IgG, M, A o complemento en la unión dermoepidérmica. Aunque existe discrepancia entre diversos autores<sup>13,14</sup> los casos no fácilmente distinguibles histopatológicamente o sobrepuertos de LECSA y/o LED, podrían ser diferenciados con la medición cuantitativa de estos anticuerpos.

Cuando el LED se asocia a una erupción similar al eritema multiforme, se conoce como síndrome de Rowell presentando también positividad para los anticuerpos anti-Ro+.

Si bien el LECSA es la manifestación más frecuente del LE de inicio tardío, estos pacientes también desarrollan vasculitis cutáneas, manifestaciones neuropsiquiátricas o pulmonares, SS y muy raramente compromiso renal. Pueden cursar también con FR e hipergammaglobulinemia. Es frecuente que estos pacientes tengan HLA DR3 con anti-Ro positivos en un 41% (nuevos estudios indican el 92%),<sup>15</sup> anti-La 4% y ambos en un 31%.

Los pacientes con deficiencia homocigota de C2 y C4 desarrollan un rash fotosensible como manifestación principal, que puede simular lesiones de LECSA, LED o eritema malar de LES. También desarrollan una alopecia parecida a la del lupus y pueden coexistir lesiones de dermatomiositis, AR juvenil, vasculitis o urti-

caria al frío. Extracutáneamente hay fiebre, artritis, leucopenia, úlceras orales y daño renal moderado. Serológicamente presentan negatividad a los ANA, la banda lúpica generalmente es negativa, el CH50 está marcadamente reducido o negativo y deficiencia de C2 por radioinmunodifusión. En el 40% de los casos el FR es positivo y hay títulos elevados de anti-Ro en 75%.<sup>16</sup>

El anti-Ro es un importante marcador de enfermedad en el lupus eritematoso neonatal (LEN), ya que más del 90% de las madres y sus hijos lo expresan, aunque la prevalencia de LEN en madres anti-Ro es del 1%. Se presenta bloqueo cardíaco congénito en un 53% de los casos, manifestaciones cutáneas en un 40%, y de las dos en el 10%. También pueden desarrollar colestasis, trombocitopenia o raramente anemia aplásica.<sup>15</sup> Dermatológicamente se puede manifestar como lesiones eritematosas transitorias fotosensibles (anular, macular y discoide) con cierta predilección en cara, y de ésta, en las áreas periorbitarias. Estas lesiones comienzan en las primeras semanas de vida y desaparecen dentro de los primeros seis meses sin cicatriz o con leve atrofia o telangiectasias.<sup>17</sup> En algunas ocasiones la madre refiere el antecedente de exposición solar como causa de las lesiones, y también se ha observado posterior a fototerapia para niños ictéricos. En estudios japoneses ha existido relación con anticuerpos anti DNA y anti-RNP. El riesgo de que la madre conciba a otro niño con LEN es de 15% por cada nuevo embarazo. Aunque faltan estudios prospectivos a largo plazo, en una serie de 60 pacientes con LEN,<sup>5</sup> (8.3%) tuvieron posteriormente LES con o sin desaparición del anti-Ro o con negativización de éste y recurrencia de anti-DNA.<sup>18</sup>

#### Síndrome de sobreposición SS/LES

Aproximadamente 17% de los pacientes con anti-Ro+ se incluyen dentro de este síndrome. La edad promedio de presentación es de 46 años.<sup>9</sup> En algunas ocasiones la única lesión clínica es una vasculitis manifestada como una púrpura palpable de extremidades inferiores, en 64% hay fotosensibilidad y pueden desarrollar lesiones de LED, LECSA o eritema malar asociados o no con el complejo sicca.

#### Síndrome de Sjögren

El anti-Ro se encuentra presente en el 70 a 88% de los pacientes con SS primario y del 10 al 50% de los casos secundarios.<sup>19</sup> Además de formar junto con los ANA y FR uno de los criterios serológicos de la Comunidad Europea para el diagnóstico de esta enfermedad, ayuda a diferenciarla de otras enfermedades como el síndrome de linfocitosis infiltrativo difuso de los pacientes con VIH casi indis-

tinguible clínicamente del SS. El tener anti-Ro+ se asocia con un mayor número de manifestaciones extraglandulares. Estos pacientes desarrollan vasculitis cutáneas en el 20 a 30% de los casos, una de ellas monocítica, generalmente seronegativa y con poca afección al SNC, pero otra de ellas, más grave, es la neutrofílica, generalmente con niveles elevados de anti-Ro, anti-La, ANA, crioglobulinemia e hipergammaglobulinemia, siendo estos anticuerpos de gran valor predictivo para el desarrollo de lesiones vasculares al SNC u otros órganos internos. Se han reportado casos aislados de mucoceles gigantes<sup>20</sup> y un eritema anular recurrente en orientales,<sup>21</sup> ambos asociados a niveles elevados de anti-Ro+. Otra gran utilidad es para el seguimiento de los pacientes, ya que un crecimiento glandular con negativización serológica nos alerta la aparición de un linfoma no Hodgkin de células B.

#### OTRAS ASOCIACIONES<sup>10</sup>

**Erupción polimorfa lumínica:** La positividad para el anti-Ro varía del 3.5 al 14% en 3 estudios. Se han encontrado ANA positivos en un 14% en estos ensayos y en ocasiones es difícil diferenciar histopatológicamente una EPM de un LES, aunque curiosamente nunca desarrollan cambios de LECSA.<sup>10</sup> Quizás el antecedente de una erupción fotodistribuida que comienza en primavera, apoye más al diagnóstico de EPM que LES.

**Púrpuras:** Las de tipo hipergammaglobulinémicas presentan 84 a 100% de positividad a los anticuerpos anti-Ro. En las púrpuras trombocitopénicas autoinmunes ocurre positividad en un 11% de 66 pacientes sin desarrollo de LES en 3 años, aunque hay otros estudios en que sí parece existir progresión a lupus a lo largo de 5 a 14 años.<sup>19</sup> Faltan estudios prospectivos que permitan confirmar dichos hallazgos. También se ha encontrado positividad para estos anticuerpos en pacientes con púrpura foliculocéntrica, livedo reticularis y perniosis asociada a fenómeno de Raynaud.<sup>11</sup>

**Cirrosis biliar primaria:** Cutáneamente manifestada como prurito, xantelasmias o ictericia, 35% de los pacientes desarrollan un complejo sicca, y la mitad de ellos presentan autoanticuerpos anti-Ro+.

**Artritis reumatoide:** 4% de positividad que aumenta a 30% cuando existe fotosensibilidad y a 50% al haber vasculitis purpúrica.

**Síndrome de CREST:** De 5 casos estudiados con vasculitis, los 5 fueron positivos para el anti-Ro.

**Polimiositis:** 5% de positividad al anti-Ro. Aunque se ha estudiado poco.

#### CONCLUSIONES

El antígeno Ro es una ribonucleoproteína de localización tanto nuclear como citoplasmática que biológicamente puede estar fosforilada o desfosforilada (estado activo), cuya expresión depende de factores externos como la exposición solar o infecciones virales, asentados sobre una base genética como lo demuestran asociaciones familiares y HLA sobre todo el DR2 y DR3. Por costo y beneficio los métodos de diagnóstico más utilizados son la contrainmunolectroforesis y la doble difusión en gel, pero el estudio más sensible y específico es ELISA. Su gran utilidad radica en el diagnóstico de variables lúpicas como son el LECSA, el LE de inicio tardío, Sx de Rowell, LEN, LES seronegativo y deficiencia homocigota de C2 y C4. En el SS, además de servir para el diagnóstico, en cierta manera es un predictor de manifestaciones extraglandulares, principalmente vasculitis tanto cutáneas como sistémicas y en caso de negativización de anticuerpos, alertan la posibilidad de un linfoma no Hodgkin de células B.

Aún faltan estudios prospectivos para observar la evolución de los pacientes anti-Ro positivos e investigar a fondo su relación con enfermedades como la erupción polimorfa lumínica, púrpuras trombocitopénicas autoinmunes y síndrome de CREST.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Provost et al. Significance of the anti-Ro (SS-A) antibody in evaluation of patients with cutaneous manifestations of a connective tissue disease. JAAD 1996; 35 (2): 147-169.
2. Guevara P, Lizarazo P. Anticuerpos Anti-Ro y Anti-La. Caracterización molecular, correlación clínica e inmunogenética. Biomédica 1992; 12 (2): 80-88.
3. Herrera R, Avalos D. Biología de los anticuerpos antinucleares. DGIP-UAZ 1997.
4. Bielsa I. Anticuerpos antinucleares y citoplasmáticos. Significado clínico y biológico. Piel 1995; 445-448.
5. Barrio G. Autoanticuerpos en las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo. Actas Dermosifiliográficas 1999; 90: 1-7.
6. Harley, Sotthfield. Anti-Ro in Sjögren's syndrome and Systemic Lupus Erythematosus. Rheum Dis Clin NA 1992; 18 (2).
7. Tenger P et al. Detection of Anti-Ro/SSA and Anti-La/SSB autoantibody producing cells in salivary glands from patients with Sjögren's Syndrome. Arthritis & Rheumatism 1998; 41 (12): 2238-2248.
8. Miyawa D et al. HLA antigens in anti-Ro (SSA) positive patients with recurrent annular erythema. JAAD 28 (2): Part I. 185-188.

9. Provost, Watson & Simmons. Anti-Ro (SSA) antibody positive Sjögren's/Lupus erythematosus overlap syndrome. *Lupus* 1997; (6) 105-111.
10. DP Mc Coliffe. Cutaneous diseases in adults associated with Anti-Ro/SS-A Autoantibody production. *Lupus* 1997; (6): 158-166.
11. Magro C & Crowson N. The Cutaneous Pathology Associated with Seropositivity for Antibodies to SSA (ro). *Am J Dermatopathol* 1999; 21 (2): 129-137.
12. Provost. The relationship Between Discoid and SLE. *Arch Dermatol* 1994; (130): 1308-1309.
13. Lee, Roberts. The autoantibody response to Ro/SSA in cutaneous Lupus Erythematosus. *Arch Dermatol* 1994; 1262-8.
14. Lever, *Histopathology of the Skin*. 8<sup>th</sup> edition. Lippincott-Raven. 1997: 254-260.
15. Lee & Weston. Cutaneous diseases in adults associated with Anti-Ro/SS-A autoantigens. *J Invest Dermatol* 1993; 100 (1): 73S-79S.
16. Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*. 5<sup>th</sup> edition. 1999.
17. Lupus Eritematoso Neonatal. *Actas Dermosifilográficas*. Marzo 1998.
18. Kaneko et al. Neonatal lupus erythematosus in Japan. *JAAD* 1992; 26 (3).
19. Wallach. *Interpretation of Diagnostic Tests*. Little Brown. 5<sup>th</sup> edition New York USA 1994.
20. Katayama et al. Giant Mucocele of Oral Cavity as a Mucocutaneous manifestation of Sjögren's Syndrome. *The Journal of Dermatology* 1993; 20: 238-241..
21. Nishikawa, Provost. Differences in clinical, serologic and immunologic features of white versus Oriental anti Ro positive patients. *JAAD* 1991; 25: 563-564.