



Prevalencia de anticuerpos antinucleares en personas aparentemente sanas. Lima-Perú

La Rosa Fabián Christian Blas,* Lozano Fernández Vasthy Selene[‡]

Palabras clave:

Anticuerpos antinucleares, personas sanas, inmunofluorescencia indirecta, patrón, título.

Key words:
Antinuclear antibodies, healthy people, indirect immunofluorescence, pattern, titer.

* Área de Autoinmunidad, Departamento de Patología Clínica y Anatomía Patológica.
† Médico Residente de Patología Clínica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

Correspondencia:
Dr. Christian Blas
La Rosa Fabián
Departamento de Patología Clínica y Anatomía Patológica, Hospital Nacional Dos de Mayo.
Parque «Historia de la Medicina Peruana» s/n Cercado de Lima, Lima, Perú.
Tel: (+51) 3281418
E-mail: chris_blas@hotmail.com

Recibido:
21/03/2017
Aceptado:
05/04/2017

RESUMEN

Introducción: Los anticuerpos antinucleares son marcadores serológicos de autoinmunidad; sin embargo, esta prueba actualmente se enfrenta a grandes desafíos y al parecer el más importante es la presencia de estos anticuerpos en población sana. **Objetivo:** Determinar la prevalencia, el patrón y el título de anticuerpos antinucleares en personas aparentemente sanas. **Material y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo, analítico y transversal en 150 donantes de sangre para la determinación de anticuerpos antinucleares empleando la técnica de inmunofluorescencia indirecta en células HEp-2. **Resultados:** La prevalencia de anticuerpos antinucleares fue de 10.7% (IC 95% 5.8-15.6%). La frecuencia aumentó con la edad y fue mayor en mujeres que en hombres (12.3% frente a 9% respectivamente, $p < 0.001$), los patrones prevalentes fueron moteado fino 31.3% y moteado fino denso 25% y los títulos más frecuentes fueron 1:80 (68.8%) y 1:160 (12.5%). El patrón moteado fino denso se observó en títulos bajos, medios y altos. **Conclusiones:** La prevalencia encontrada fue comparable con lo reportado en otros países, mayor en mujeres y personas de edad avanzada. El título es un parámetro de valor relativo, mientras que el patrón de fluorescencia puede tener un impacto más decisivo.

ABSTRACT

Introduction: Antinuclear antibodies are serologically markers of autoimmunity, however this test is currently facing major challenges, and it seems the most important is the presence of these antibodies in healthy people. **Objective:** To determine the prevalence, pattern and titer of antinuclear antibodies in apparently healthy subjects. **Material and methods:** A prospective, analytical, cross-sectional study was performed on 150 blood donors for the determination of antinuclear antibodies using the indirect immunofluorescence technique in HEp-2 cells. **Results:** The prevalence of antinuclear antibodies was 10.7% (95% CI 5.8-15.6%). The frequency increased with age and was higher in females than in males (12.3% versus 9%, $p < 0.001$), prevalent patterns were 31.3% fine mottling and 25% dense fine mottling, and the most frequent titers were 1:80 (68.8%) and 1:160 (12.5%). The dense fine speckled pattern was found in low, medium and high titers. **Conclusions:** The prevalence found was comparable to what was reported in other countries, it was higher in women and older persons. The titer is a relative value parameter, whereas the fluorescence pattern may have a more decisive impact.

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son marcadores serológicos de autoinmunidad,¹ se observan con frecuencia en las enfermedades sistémicas autoinmunes y organoespecíficas autoinmunes como tiroiditis y hepatitis,² en ciertas enfermedades infecciosas, neoplasias y en algunas personas sin enfermedad evidente.³ Para la determinación de ANA existen diversos métodos pero la inmunofluorescencia indirecta (IFI), la utilización de sustratos celulares HEp-2 sigue siendo el estándar de oro.⁴⁻⁷

Diversos estudios han permitido estimar la prevalencia de ANA en poblaciones seleccionadas como donantes de sangre,^{8,9} personal de salud,^{4,9,10} personas sanas^{8,2,3} y residentes

de pequeñas ciudades,^{11,12} dando lugar a una prevalencia que va de 1.1 al 20%, que son difíciles de comparar. La persistencia de este tipo de autorreactividad sugiere que ANA pueden ser un componente importante de la respuesta inmunitaria normal,¹³ además se asume que una proporción de la población de ANA positivos representa la etapa pre-clínica de las enfermedades autoinmunes.¹⁴ El elevado número de exámenes positivos en individuos sin enfermedad autoinmune hace necesario buscar qué características intrínsecas del test como el tipo de patrón y el título puedan distinguir los test positivos en pacientes con enfermedad autoinmune de aquéllos observados en individuos sin enfermedad autoinmune.¹⁵

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de ANA en personas aparentemente sanas, en el Perú no hay estudios poblacionales que muestren la distribución de anticuerpos antinucleares y sus características como patrón y título.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo estudio prospectivo, analítico y transversal en una muestra representativa de 150 donantes de sangre del Servicio de Banco de Sangre del Hospital Nacional Dos de Mayo en la ciudad de Lima-Perú. Las muestras de sangre fueron colectadas mediante venopunción usando el sistema Vacutainer en tubos sin anticoagulante para posterior centrifugación a 4,000 rpm por 10 minutos y separación del suero.

La detección de ANA se realizó mediante IFI en células HEp-2 de acuerdo con las instrucciones proporcionadas por el fabricante (Inova Diagnostics). Las muestras de suero fueron sometidas a una dilución inicial de 1:80. Se utilizó conjugado de anticuerpos anti-IgG humanos marcados con fluoresceína. Se consideraron siete patrones de tinción ANA positivos: homogéneo, moteado grueso, moteado fino, moteado fino denso (DFS «dense fine speckled»), centrómero, nucleolar y citoplasmático. Las láminas se evaluaron con un microscopio de fluorescencia (Olympus BX51) con fuente de lámpara de mercurio bajo un aumento de 400x. Todos los sueros que mostraron fluorescencia a dilución inicial (1:80) se continuaron con diluciones seriadas de la muestra 1: 160, 1: 320, 1: 640, 1: 1,280 hasta que la señal de fluorescencia se perdiera. Todas las láminas fueron evaluadas por dos observadores independientes; en el caso de una diferencia de opinión, un tercer observador fue decisivo. La información se capturó en una base de datos diseñada para este propósito. Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 20.0. Para las variables se calcularon frecuencias absolutas y relativas, promedio \pm desviación estándar, con cálculo de intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se consideró un valor de $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En el cuadro I se resumen las características generales de los pacientes estudiados, la edad promedio fue de 33.28 \pm 9.27 años (rango: 18-65 años). La edad promedio de los hombres fue 34.51 años y de 31.98 años en las mujeres ($p > 0.05$, diferencia no significativa) con mayor frecuencia en el grupo etario de 18 a 30 años (47.3%). La frecuencia de ANA generalmente aumentó con la edad ($p = 0.01$) y

fue significativamente mayor en mujeres que en hombres ($p < 0.001$). La prevalencia de ANA en el grupo de 41 a 50 años de edad fue significativamente mayor que en los grupos de edad más jóvenes ($p < 0.001$).

Entre los donantes que presentaron ANA positivos, 11 (68.8%) tenían un título de 1:80, 2 (12.5%) un título de 1:160, 2 (12.5%) un título de 1:320 y 1 (6.2%) un título de 1:640.

El título 1/80 fue el más frecuente en ambos sexos, 55.56% en mujeres y 85.71% en varones y sólo mostraron título 1/80 los donantes mayores de 40 años. La distribución de expresividad de ANA por título observada por sexo y edad se indica en las figuras 1 y 2. La prevalencia de ANA entre los donantes según su patrón se muestra en el cuadro II.

El patrón moteado fino se presentó con mayor frecuencia en el sexo femenino 44.4%, el patrón nucleolar sólo se observó en el sexo masculino y los patrones homogéneo y centromérico sólo en el sexo femenino. El patrón moteado fino (60%) y moteado fino denso (40%) se manifestó con mayor frecuencia en el grupo etario de 31 a 40 años (cuadro III).

Los títulos observados fueron predominantemente bajos para los patrones citoplasmático, homogéneo y nucleolar mientras que el patrón moteado fino denso mostró la mayor frecuencia de títulos altos.

DISCUSIÓN

Los anticuerpos antinucleares son los biomarcadores más comúnmente solicitados para evaluar las enfermedades

Cuadro I. Prevalencia de anticuerpos antinucleares según sexo y edad.

	N	ANA+	Prevalencia (%)	IC 95% (%)
Total	150	16	10.7	5.8-15.6
Sexo				
Masculino	77	7	9.1	2.5-15.7
Femenino	73	9	12.3	4.6-20.1
Edad				
18-30	71	6	8.5	1.8-15.1
31-40	51	5	9.8	1.4-18.3
41-50	20	4	20	0.8-39.2
51-65	8	1	12.5	NC

NC = no cuantificable.

autoinmunes, su detección temprana permitirá efectuar el tratamiento antes de la aparición del daño orgánico.^{6,16} El desarrollo progresivo en las pruebas de screening con mejora en la sensibilidad y especificidad junto con el aumento del conocimiento del espectro de las enfermedades autoinmunes ha ocasionado que la prevalencia de ANA positivos sea mayor de lo previsto.

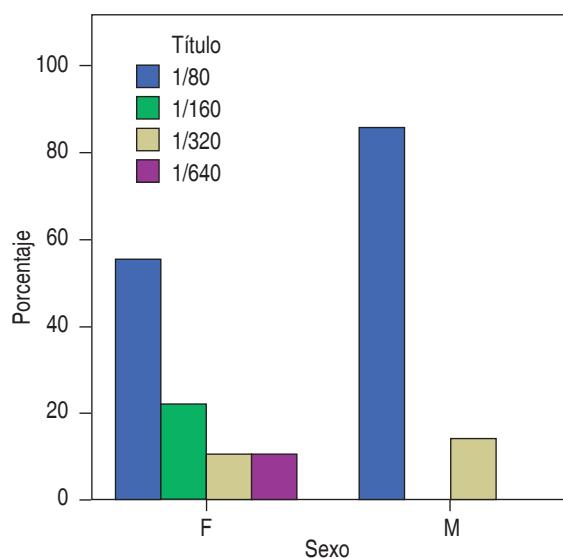


Figura 1. Expresividad de anticuerpos antinucleares por título y sexo.

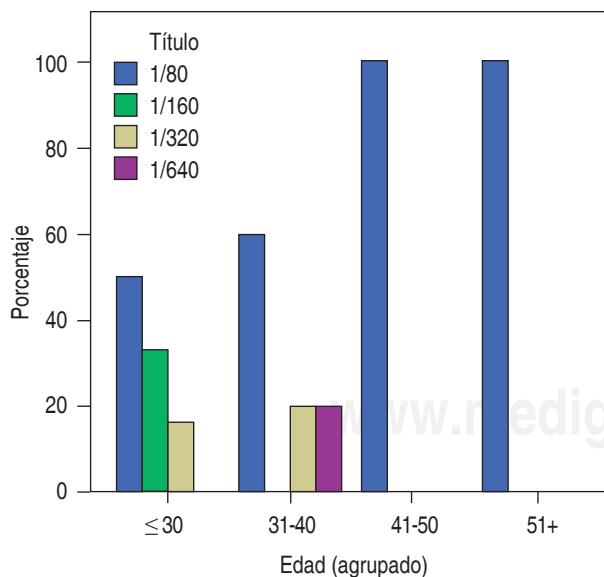


Figura 2. Expresividad de anticuerpos antinucleares por título y grupo etario.

Este estudio proporciona las primeras estimaciones representativas en el Perú de la prevalencia de ANA en personas aparentemente sanas, además incluye la determinación de los patrones por inmunofluorescencia y su titulación. La prevalencia encontrada fue de 10.7% a un nivel de dilución inicial de 1/80, similar a la observada en algunos estudios pequeños en determinadas poblaciones seleccionadas.^{2,8,10,12} Sin embargo, la prevalencia de ANA en otros estudios en el mismo nivel de dilución varió de 1.1 a 25%.^{2,4,8-10,13,17,18} Estas diferencias probablemente se relacionan con las diversas poblaciones estudiadas (europea o norteamericana) y con las variaciones en las valoraciones de ANA en diferentes laboratorios.¹⁷ Es importante establecer además el título y los patrones de inmunofluorescencia más frecuentes que puedan considerarse como normal en una población sana y servir como punto de referencia a partir del cual puede sospecharse de la presencia de una enfermedad autoinmune.

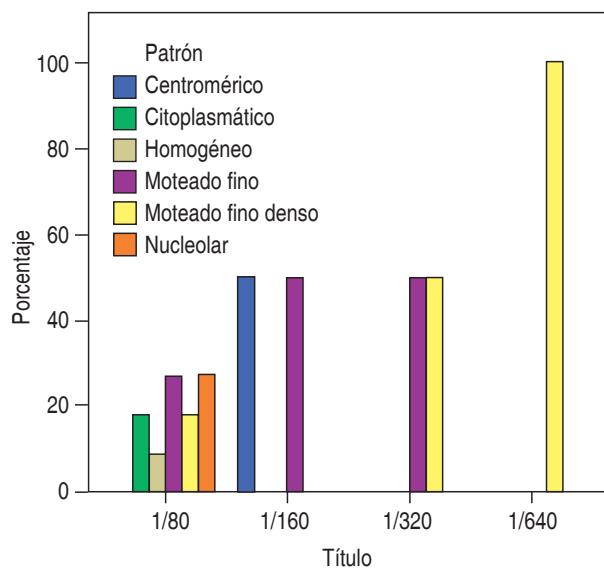
La mayor prevalencia de ANA hallada en las mujeres y las personas mayores son similares a varios estudios anteriores.^{9,12,13,17,19-24} La razón de la preponderancia femenina no se comprende aún, aun cuando el hallazgo de un patrón similar con dominancia femenina en la producción de ANA apunta a que los factores hormonales (estrógeno, prolactina, uso de anticonceptivos orales), la sensibilización inmunológica provocada por embarazos previos o factores ambientales y metabólicos desempeñan un papel en este proceso.^{13,24-27} Aunque algunos estudios sugieren que el envejecimiento está asociado a la inmunosenescencia y que la prevalencia de ANA es mayor en los ancianos,^{24,28-31} esta tendencia no fue encontrada en otros estudios.^{12,13,32} Nuestro hallazgo de variaciones en la prevalencia de ANA entre los diferentes grupos de edad podría ser el resultado de la exposición a diferentes factores relacionados con el desarrollo de ANA, variaciones intrínsecas en el envejecimiento de los sistemas inmunológico y endocrino o sesgo de muestreo.

Cuadro II. Distribución de ANA según su patrón.

Patrón	N	Prevalencia (%)
Moteado fino	5	31.3
Moteado fino denso	4	25
Homogéneo	1	6.3
Centromérico	1	6.3
Nucleolar	3	18.8
Citoplasmático	2	12.5

Cuadro III. Distribución de patrones de anticuerpos antinucleares según sexo y edad.

	Patrón ANA					
	Moteado fino	Moteado fino denso	Homogéneo	Centromérico	Nucleolar	Citoplasmático
Sexo						
Masculino	1 (14.3%)	2 (28.6%)	0	0	3 (42.8%)	1 (14.3%)
Femenino	4 (44.4%)	2 (22.2%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)
Edad						
18-30	1 (16.6%)	1 (16.6%)	1 (16.6%)	1 (16.6%)	1 (16.6%)	1 (16.6%)
31-40	3 (60%)	2 (40%)	0	0	0	0
41-50	0	1 (25%)	0	0	2 (50%)	1 (25%)
51-65	1 (100%)	0	0	0	0	0

**Figura 3.** Distribución de los títulos de ANA según su patrón.

En nuestro estudio la mayor parte de ANA positivos tenían título 1/80 (11; 68.75%) y sólo un resultado (6.28%) con título de 1/640. Si bien el valor del título es relativo,³³ en general las personas con enfermedades autoinmunes tienden a presentar títulos moderados (1/160 y 1/320) y elevados ($\geq 1/640$) y las personas sanas títulos bajos (1/80). Es importante tener en cuenta que las excepciones de ambos lados no son infrecuentes. Algunos estudios las proponen como punto de corte para el diagnóstico de enfermedad autoinmune 1/160.^{34,35}

Aunque las distribuciones de los patrones de ANA entre individuos sanos varían entre los diferentes estudios, los patrones nucleares que se encontraron en este estudio fueron moteado fino, moteado fino denso, homogéneo y centromérico (68.75%) son generalmente los más

comúnmente identificados,⁸ seguidos de los patrones citoplasmáticos (12.5%) y nucleolares (18.75%).

Se halló el patrón DFS en 25%, éste se caracteriza por un patrón granular distribuido por todo el núcleo de las células en interfase, con heterogeneidad en el tamaño, brillo y distribución de los gránulos con la placa de metafase reactiva, este patrón se describe en la literatura como el de una mayor prevalencia en pacientes sin evidencia clínica de enfermedad autoinmune.^{36,37} Mediante inmunoblot se identificó que el antígeno reconocido del patrón DFS es una proteína de 70 kDa, por lo que este tipo de ANA se denomina DFS70, finalmente se observó que el antígeno reconocido era el factor de crecimiento derivado del epitelio del cristalino y/o coactivador de la transcripción del ADNp75.^{38,39}

Los patrones DFS 70 y moteado fino son los que se hallan de manera predominante en personas sin ninguna evidencia de enfermedad autoinmune. Adicionalmente cuando se combina la información del patrón de fluorescencia y el título, se observa que para el patrón moteado fino la asociación a la ausencia de enfermedades autoinmunes fue para títulos bajos, lo que no ocurre para el patrón moteado fino denso, que mostró títulos bajos medios y altos.^{8,40} También fue posible comprobar dichos resultados en este estudio como puede apreciarse en la figura 3, el DFS 70 se presentó en títulos bajos medios y altos a diferencia de los otros patrones que se manifestaron frecuentemente a títulos bajos.

CONCLUSIONES

La cuidadosa interpretación de los patrones de ANA desempeña un papel clave en la valorización de los resultados. El título de ANA es un parámetro de valor relativo,

mientras que el patrón de fluorescencia puede tener un impacto más decisivo.

El patrón DFS 70 cobra especial relevancia, ya que puede encontrarse en títulos altos en personas sin evidencia de enfermedad autoinmune, lo que podría inducir a una inadecuada interpretación en médicos que no estén familiarizados con este patrón.

El presente trabajo establece una base útil para futuras investigaciones de los cambios en la prevalencia de ANA en el tiempo y los posibles factores asociados a su desarrollo.

REFERENCIAS

1. Damoiseaux J, Andrade LE, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibodies 2015: From diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention. *Autoimmun Rev.* 2015; 14 (6): 555-563.
2. Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol.* 1989; 44: 93-151.
3. Satoh M, Chan EK, Sobel ES, Kimpel DL, Yamasaki Y, Narain S et al. Clinical implication of autoantibodies in patients with systemic rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2007; 3 (5): 721-738.
4. Marin GG, Cardiel MH, Cornejo H, Viveros ME. Prevalence of antinuclear antibodies in 3 groups of healthy individuals: blood donors, hospital personnel, and relatives of patients with autoimmune diseases. *J Clin Rheumatol.* 2009; 15 (7): 325-329.
5. Cabiedes J, Núñez-Álvarez C. Antinuclear antibodies. *Reumatol Clin.* 2010; 6 (4): 224-230.
6. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (8): 1420-1422.
7. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (1): 17-23.
8. Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LE. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (1): 191-200.
9. Fritzler MJ, Pauls JD, Kinsella TD, Bowen TJ. Antinuclear, anticytoplasmic, and anti-Sjögren's syndrome antigen A (SS-A/Ro) antibodies in female blood donors. *Clin Immunol Immunopathol.* 1985; 36 (1): 120-128.
10. Watanabe A, Kodera M, Sugiura K, Usuda T, Tan EM, Takasaki Y et al. Anti-DFS70 antibodies in 597 healthy hospital workers. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (3): 892-900.
11. Rosenberg AM, Semchuk KM, McDuffie HH, Ledington DL, Cordeiro DM, Cessna AJ et al. Prevalence of antinuclear antibodies in a rural population. *J Toxicol Environ Health A.* 1999; 57 (4): 225-236.
12. Hayashi N, Koshiba M, Nishimura K, Sugiyama D, Nakamura T, Morinobu S et al. Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period. *Mod Rheumatol.* 2008; 18 (2): 153-160.
13. Li QZ, Karp DR, Quan J, Branch VK, Zhou J, Lian Y et al. Risk factors for ANA positivity in healthy persons. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13 (2): R38.
14. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003; 349 (16): 1526-1533.
15. Pisetsky DS. Antinuclear antibodies in healthy people: the tip of autoimmunity's iceberg? *Arthritis Res Ther.* 2011; 13 (2): 109.
16. Wang KY, Yang YH, Chuang YH, Chan PJ, Yu HH, Lee JH et al. The initial manifestations and final diagnosis of patients with high and low titers of antinuclear antibodies after 6 months of follow-up. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011; 44 (3): 222-228.
17. Fernandez-Solange AV, Lobo-Alice ZC, Oliveira-Zilda NP, Fukumori-Liga MI, Périgo AM, Rivitti EA. Prevalence of antinuclear autoantibodies in the serum of normal blood donors. *Rev Hosp Clin.* 2003; 58 (6): 315-319.
18. Hilário MO, Len CA, Roja SC, Terrei MT, Almeida G, Andrade LE. Frequency of antinuclear antibodies in healthy children and adolescents. *Clin Pediatr (Phila).* 2004; 43 (7): 637-642,19.
19. Uibo R, Talja I, Jõgi R, Janson C, Björnsson E, Boman G et al. Autoantibodies in Estonia and Sweden, populations with different responses to allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 1998; 117 (2): 126-130.
20. Ruffatti A, Rossi L, Calligaro A, Del Ross T, Lagni M, Marson P et al. Autoantibodies of systemic rheumatic diseases in the healthy elderly. *Gerontology.* 1990; 36 (2): 104-111.
21. Xavier RM, Yamauchi Y, Nakamura M, Tanigawa Y, Ishikura H, Tsunematsu T et al. Antinuclear antibodies in healthy aging people: a prospective study. *Mech Ageing Dev.* 1995; 78 (2): 145-154.
22. Hurme M, Korkki S, Lehtimäki T, Karhunen PJ, Jylhä M, Hervonen A et al. Autoimmunity and longevity: presence of antinuclear antibodies is not associated with the rate of inflammation or mortality in nonagenarians. *Mech Ageing Dev.* 2007; 128 (5-6): 407-408.
23. Craig WY, Ledue TB, Johnson AM, Ritchie RF. The distribution of antinuclear antibody titers in "normal" children and adults. *J Rheumatol.* 1999; 26 (4): 914-919.
24. Guo YP, Wang CG, Liu X, Huang YQ, Guo DL, Jing XZ et al. The prevalence of antinuclear antibodies in the general population of China: a cross-sectional study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2014; 76: 116-119.
25. Minz RW, Kumar Y, Anand S, Singh S, Bamberi P, Verma S et al. Antinuclear antibody positive autoimmune disorders in North India: an appraisal. *Rheumatol Int.* 2012; 32 (9): 2883-2888.
26. Ari E, Yıldırım M, Kucuk HF, Durmaz F, Dogu Z, Yavuz A et al. Analysis of the humoral immune response to human leukocyte antigens in Turkish renal transplant candidates and relationship between autoimmune disorders. *Transplant Proc.* 2015; 47 (5): 1326-1330.
27. Oliver JE, Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Res Ther.* 2009; 11 (5): 252.
28. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Brito MP, López-Soto A, Font J. Autoimmunity and geriatrics: clinical significance of autoimmune manifestations in the elderly. *Lupus.* 2003; 12 (5): 341-355.
29. Selmi C, Ceribelli A, Generali E, Scirè CA, Alborghetti F, Colloredo G et al. Serum antinuclear and extractable nuclear antigen antibody prevalence and associated morbidity and mortality in the general population over 15 years. *Autoimmun Rev.* 2016; 15 (2): 162-166.
30. Candore G, Di Lorenzo G, Mansueto P, Melluso M, Fradà G, Li Vecchi M et al. Prevalence of organ-specific and non organ-specific autoantibodies in healthy centenarians. *Mech Ageing Dev.* 1997; 94 (1-3): 183-190.
31. Nilsson BO, Skogh T, Ernerudh J, Johansson B, Löfgren S, Wikby A et al. Antinuclear antibodies in the oldest-old women and men. *J Autoimmun.* 2006; 27 (4): 281-288.

32. White GL Jr, Wood SD, Rom WN. Prevalence of antinuclear antibodies in a normal male population. *Mil Med*. 1983; 148 (6): 536-538.
33. Fritzler MJ. The antinuclear antibody test: last or lasting gasp? *Arthritis Rheum*. 2011; 63 (1): 19-22.
34. Brito Fde A, Santos SM, Ferreira GA, Pedrosa W, Gradišek J, Costa LC et al. Detection of anti-nuclear antibodies by indirect immunofluorescence on HEp-2 cells: setting the appropriate screening dilution for the diagnosis of autoimmune rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol*. 2014; 54 (1): 13-20.
35. Trevisan S, Nunes J, Schimit S, Fleck J, Souza dos Santos R. Likelihood ratio used to interpretation of autoantibody screening test (FAN-HEp-2) in systemic lupus eritematosus. *J Bras Patol Med Lab*. 2016; 45 (4): 275-283.
36. Dellavance A, Viana VS, Leon EP, Bonfa ES, Andrade LE, Leser PG. The clinical spectrum of antinuclear antibodies associated with the nuclear dense fine speckled immunofluorescence pattern. *J Rheumatol*. 2005; 32 (11): 2144-2149.
37. Mahler M, Parker T, Peebles CL, Andrade LE, Swart A, Carbone Y et al. Anti-DFS70/LEDGF antibodies are more prevalent in healthy individuals compared to patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2012; 39 (11): 2104-2110.
38. Shinohara T, Singh DP, Chylack LT Jr. Review: Age-related cataract: immunity and lens epithelium-derived growth factor (LEDGF). *J Ocul Pharmacol Ther*. 2000; 16 (2): 181-191.
39. Ganapathy V, Casiano CA. Autoimmunity to the nuclear autoantigen DFS70 (LEDGF): what exactly are the autoantibodies trying to tell us? *Arthritis Rheum*. 2004; 50 (3): 684-688.
40. Pazini AM, Fleck J, Santos RS, Beck ST. Clinical relevance and frequency of cytoplasmic and nuclear dense fine speckled patterns observed in ANA-HEp-2. *Rev Bras Reumatol*. 2010; 50 (6): 655-660.