

# PERFIL DE AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA

Ivonne Quezada López <sup>1</sup>, Rómulo Villacís Tamayo <sup>2</sup>  
Postgradista de Reumatología - Universidad Central del Ecuador <sup>1</sup>, Reumatólogo - Hospital Carlos Andrade Marín, Quito - Ecuador <sup>2</sup>

## FRESUMEN

### OBJETIVO:

Determinar cuál es el perfil de autoanticuerpos en pacientes con Esclerosis Sistémica en el Servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín.

### MATERIALES Y MÉTODOS:

Se estudiaron 25 pacientes de los cuales 19 pacientes cumplieron los Criterios de Clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para Esclerosis Sistémica. Se les realizó la determinación de Anticuerpos antinucleares (ANA) por inmu-

nofluorescencia indirecta, anti Topoisomerasa por ELISA y anti Centrómero por inmunofluorescencia indirecta.

### RESULTADOS:

El 100% de los pacientes estudiados tienen ANA positivo, el patrón de presentación más frecuente el moteado grueso 32%. El 53%, que corresponde a 10 pacientes presentaron anti Scl70 positivo.

El 16% que corresponde a 3 pacientes, presentaron anti centrómero positivo. De los 19 pacientes con Esclerosis Sistémica

el 31%, que corresponde a 6 pacientes, no presentaron ni anti Scl70 ni anti centrómero.

### CONCLUSIONES:

El perfil inmunológico en los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica en sus formas difusa y limitada presenta como denominador común positividad de ANA, pero con diferencias en los porcentajes de presentación de los autoanticuerpos específicos, así el Scl70 no es exclusivo de la forma difusa pues también esta presente en una paciente con CREST y de manera inversa, el ACA es posi-

tivo en el 12% de los pacientes con ES difusa lo que demuestra no ser exclusivo para la ES limitada.

### PALABRAS CLAVE

Esclerosis Sistémica, anti topoisomerasa (Scl70), anti centrómero (ACA), CREST

## ABSTRACT

### OBJECTIVE:

To determine the profile of autoantibodies in patients with systemic sclerosis at Rheumatology Service, Hospital Carlos Andrade Marín.

### MATERIAL AND METHODS:

We studied 25 patients, 19 of them met the classification criteria for systemic sclerosis (ACR). Antinuclear antibodies (ANA)

and anti centromere (ACA) were determined by indirect immunofluorescence, anti-topoisomerase was determined by ELISA.

### RESULTS:

100% of the patients studied had ANA positive, the pattern of fluorescence most commonly found was coarse mottle 32%. 53%, corresponding to 10 patients, had anti Scl70 positive. 3 patients, corresponding 16%, had ACA positive. Of the 19 patients

with systemic sclerosis 31%, corresponding to 6 patients, had neither Scl70 nor ACA.

### CONCLUSIONS:

The immunological profile in patients with diffuse and limited forms of systemic sclerosis has as a common denominator ANA positivity, but with differences in the rates of presentation of specific autoantibodies. Besides Scl-70 was also present in a patient with CREST while ACA was

positive in 12% of patients with diffuse ES which indicates that no one of the specific antibodies is exclusive of both forms of the disease.

### KEY WORDS:

Systemic sclerosis, Anti topoisomerase, Anti Centromere, CREST

## INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmunitaria compleja, de etiología desconocida, que se caracteriza por anomalías inmunológicas, daño endotelial y fibrosis tisular <sup>(1)</sup>. Los criterios de clasificación de la esclerosis sistémica propuestos por el Colegio Americano de Reumatología en 1980 son:

**Criterio Mayor:** engrosamiento simétrico e induración de la piel de los dedos y de la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángeas o metatarsofalángeas, los cambios pueden afectar a toda la extremidad, cara, cuello y tronco (tórax y abdomen).

**Criterios Menores:** esclerodactilia, cicatrices digitales deprimidas

o pérdida de las almohadillas de los dedos y fibrosis pulmonar bibasal <sup>(2)</sup>. Con el propósito de clasificar a los pacientes en estudios clínicos se dice que una persona tiene esclerosis sistémica si está presente el criterio mayor, o dos o más criterios menores.

Un sistema inmunológico activado es un evento temprano y universal, se encuentran anticuerpos

antinucleares en la presentación clínica en el 95% de los pacientes y aproximadamente el 90% tienen un patrón nucleolar<sup>(3,4)</sup>. La producción de autoanticuerpos específicos como anti topoisomerasa y anticentrómero caracteriza subtipos clínicos<sup>(5,6)</sup>.

Existen 2 formas clínicas cuya presentación inicial puede ser similar:

**Esclerodermia limitada:** Fibrosis cutánea limitada a manos, pies, cara, la extensión a los antebrazos va seguida de una detención espontánea de la progresión. El compromiso visceral es tardío. Un subgrupo lo constituye el síndrome de CREST calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia, telangiectasias<sup>(7)</sup>. Tiene como autoanticuerpo marcador al anticentrómero (ACA)<sup>(8)</sup>.

**Esclerodermia difusa:** con progresión rápida de la fibrosis cutánea, su extensión es distal y proximal en extremidades, tronco, cara y el compromiso visceral es precoz. Es grave y poco frecuente. Tiene como autoanticuerpo marcador a anti-topoisomerasa I (Scl-70)<sup>(9)</sup>.

Hay indicios de que los genes participan en la susceptibilidad del paciente y la progresión de la enfermedad. La asociación más significativa se ha hecho con el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y la presencia de anticuerpos específicos para los diferentes subtipos de la enfermedad. Así, los haplotipos del MHC (HLA) DR1 y DR11 se han encontrado asociados a la forma limitada. Cuando se ha estudiado a pacientes con la presencia de anticuerpos anti centrómero (ACA), éstos presentan asociación con HLA DQB1\*0301, DQB1\*0501, mientras que la presencia de DQB1\*0201 parece tener un efecto protector<sup>(10)</sup>.

Por otro lado, en la forma difusa de ES, los estudios de HLA han re-

portado la presencia de HLA DR11 y DR2 en asociación con anticuerpos antitopoisomerasa<sup>(11)</sup>.

Los linfocitos B están activados y la producción de autoanticuerpos (AAc) es muy característica de la ES, y diferentes formas clínicas de la enfermedad se pueden agrupar de acuerdo con estos AAc (autoanticuerpos)<sup>(12)</sup>. Los pacientes con ES difusa tienen AAc contra topoisomerasa I, ARN-polimerasas o ribonucleoproteínas U3 (RNP), como la fibrillarina. Los pacientes con la forma limitada (CREST) tienen AAc contra proteínas centroméricas o RNP. El papel patogénico de estos anticuerpos está en controversia.

Sin embargo, algunas características hacen suponer que sí son patogénicos:

- Los pacientes que tienen anti-topoisomerasa I (Scl-70) no tienen anticentrómero, y viceversa.
- Hay correlación entre algún tipo de anticuerpo y la afección de algún órgano (anti-Scl-70 se relaciona con el desarrollo de fibrosis pulmonar, pero no está presente en pacientes con crisis renal, que tienen anti-ARN-polimerasa I/III; los pacientes que desarrollan hipertensión arterial pulmonar presentan anticuerpos anticentrómero, lo que no se observa en fibrosis pulmonar o crisis renal).
- Se los encuentra al inicio de la enfermedad, como se ha demostrado en pacientes con fenómeno de Raynaud aislado con anti-Scl-70 o ACA, quienes tienen un 63% más probabilidades de desarrollar ES que si no los tienen.<sup>(13)</sup>
- La correlación de los títulos de anticuerpos y la actividad de la enfermedad<sup>(13)</sup>.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Diseño:** Se trata de un estudio tipo observacional descriptivo.

**Métodos:** Un total de 19 pacientes en el período de abril 2008 - abril 2009 cumplieron los criterios propuestos.

### Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica apoyado en los Criterios de Clasificación del Colegio Americano de Reumatología de 1980.
- Pacientes con CREST

### Criterios de Exclusión

- Pacientes con manifestaciones clínicas de otra enfermedad autoinmune.
- Pacientes que no cumplen con los Criterios de Clasificación del Colegio Americano de Reumatología de 1980 para Esclerosis Sistémica.
- Pacientes con manifestaciones clínicas de hipotiroidismo.
- Pacientes con manifestaciones clínicas de diabetes mellitus.
- Pacientes que no deseen participar en el estudio.

Se obtuvo una muestra de sangre y se realizó:

**Inmunofluorescencia** Indirecta para la determinación de Anticuerpos Antinucleares: se basa en la incubación del suero diluido del paciente con un sustrato tisular de células de carcinoma humano laríngeo (células HEp-2), lo que facilita el reconocimiento de los patrones debido al mayor tamaño de los núcleos y nucléolos<sup>(14)</sup>.

**Inmunofluorescencia** Indirecta para la determinación de Anti Centrómero (ACA): en sustrato de células HEp-2 patrón punteado difuso en células en interfase, tan característico que justifica no utilizar otro método confirmatorio. En células en mitosis estos puntos o manchas se alinean en la región cromosómica.

**ELISA** para la determinación de Anti Topoisomerasa I (Scl70): utilizando topoisomerasa nativa purificada <sup>(15)</sup>.

### Análisis Estadístico

Se realizó análisis multivariable abarcando dos actividades, la descripción de las características de las variables y la explicación de sus relaciones.

### RESULTADOS

La edad de los pacientes al momento del estudio osciló entre 25 y 69 años, siendo su media de 45.3 años, su moda fue 48 años, mediana 48 años y su desviación estándar fue de 13.24. Del total de la muestra 18 son mujeres (94.7%) y 1 hombre (4.3%) (Figura 1).

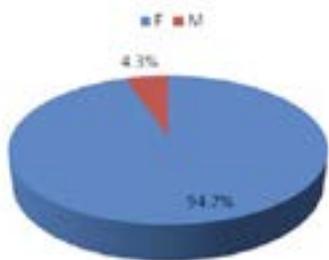


FIGURA 1

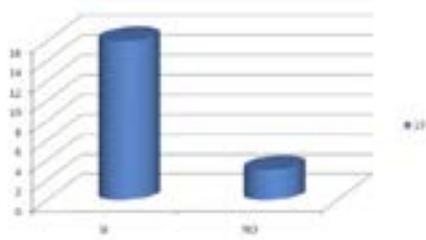


FIGURA 2

El promedio de tiempo desde la presentación de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo de Esclerosis Sistémica fue de 40.1 meses (3.3 años). El fenómeno de Raynaud estuvo presente en 16 pacientes (correspondiendo al 84% del total de la muestra) (Figura 2).

El 95% los pacientes cumplieron con el criterio mayor de clasificación para Esclerosis Sistémica del ARC. El 100% de los pacientes presentaron esclerodactilia como único criterio menor de clasificación para Esclerosis Sistémica. De los 19 pacientes, 1 (5%) presentó signos radiológicos de fibrosis pulmonar.



FIGURA 3

El 100% de los pacientes estudiados tuvo Anticuerpos Antinucleares positivos, el patrón de presentación fue: moteado grueso 32%, nucleolar 26%, moteado fino 16%, homogéneo 16%, granular fino 5%, centromérico 5% (Figura 3).

El 53% (10 pacientes) tuvo Anti Scl70 positivo, 16% (3 pacientes) tuvo Anti Centrómero, el 31% (correspondiente a 6 pacientes) no presentó ninguno de los dos anticuerpos determinados (Figura 4), en los cuales el 50% de los pacientes tiene como patrón dominante de ANA, el moteado fino (Tabla 1).

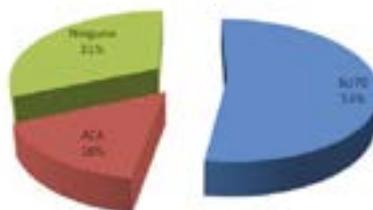
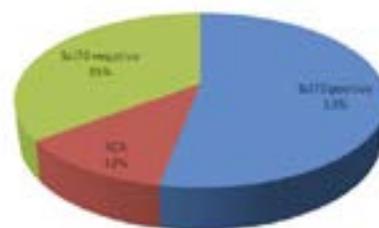


FIGURA 4

TABLA 1  
PATRON DE ANA EN PACIENTES CON ANTICENTROMERO Y ANTI-TOPOISOMERASA NEGATIVO

PATRON	Nº PACIENTES	%
MOTEADO FINO	3	50
HOMOGENEO	1	16
NUCLEOLAR	1	17
Distrib. Múltip.	1	17

Del total de la muestra, 2 pacientes (10.5%) presentaron características clínicas de Esclerosis Sistémica Limitada tipo CREST y de ellos solo 1 paciente presentó Anticuerpos Anti Centrómero positivo. 17 pacientes (89.5%) presentaron características clínicas de Esclerosis Sistémica Difusa, de los cuales 9 (53%) presentaron Anti Scl70 positivo, 2 pacientes (12%) presentaron Anti Centrómero y 6 (35%) fueron negativos para Scl70 (Figura 5).



### DISCUSIÓN

Los autoanticuerpos son conocidos como marcadores útiles para el diagnóstico de esclerosis sistémica y están presentes cerca del 95% en los pacientes con dicha patología.

Algunos de ellos como el ACA y Scl70 son asociados con subgrupos que tienen distinta sintomatología y pronóstico. Algunos autores sostienen que dichos autoanticuerpos son exclusivos y definen distintos patrones clínicos <sup>(5,6)</sup>. La muestra de 19 pacientes lograda en el lapso de 1 año es significativa para nuestra población pues al revisar la prevalencia de Esclerosis Sistémica alrededor del mundo ésta oscila entre 18 - 20 sujetos por cada millón al año.

Es relevante indicar que el tiempo desde que iniciaron los síntomas hasta que se estableció el diagnóstico definitivo fue de 3.3 años lo que podría interpretarse por la presencia de múltiples factores como la falta de accesibilidad a centros de atención médica, carencia de métodos diagnósticos, orientación clínica inapropiada, lo cual contribuyen a la pobre y tardía certeza diagnóstica en los pacientes.

Los datos encontrados en el presente estudio son similares a los que se encuentran en la literatura. Se debe considerar al Fenómeno de Raynaud como una manifestación clínica de presentación más característica de la esclerosis sistémica <sup>(13)</sup>.

La esclerodactilia constituye un signo de gran relevancia en la sospecha diagnóstica de Esclerosis Sistémica, inclusive en los pacientes que no presentan el criterio mayor de clasificación de Esclerosis Sistémica, en contraposición las alteraciones radiológicas constituyen uno de los criterios menos específicos para el diagnóstico.

Se encuentra en la totalidad de los pacientes ANA positivo siendo el patrón moteado grueso el de mayor frecuencia lo cual discrepa con la literatura donde se manifiesta que el nucleolar está mayormente presente <sup>(7)</sup>, sin embargo, es importante indicar que ambos patrones tienen como autoantígeno común al Scl70 dato que se demostró en el presente trabajo pues cada patrón tuvo 4 pacientes positivos para el anticuerpo antes mencionado.

No es condición exclusiva y absoluta que el Anti Centrómero se encuentre presente en la Esclerosis Sistémica Limitada tipo CREST pues solo un paciente presentó positividad para este anticuerpo. La literatura indica que en la Esclerosis Sistémica difusa se encuentra entre el 20 - 40% de Anti topoisomerasa I y cerca del 10% de anti centrómero lo cual se logró demostrar en el presente trabajo.

De igual manera el 31% de los pacientes estudiados carecieron de anticuerpos (Scl70, Anti Centrómero) lo que da mayor importancia al

cuadro clínico para establecer el diagnóstico de la enfermedad.

Por último se puede indicar que los pacientes ecuatorianos con ES atendidos en nuestra consulta presentan un perfil inmunológico diverso y similar al encontrado en otras series alrededor del mundo.

## CONCLUSIONES

El perfil inmunológico en los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica en sus formas difusa y limitada presenta como denominador común positividad de ANA con predominio del patrón moteado grueso, pero con diferencias en los porcentajes de presentación de los autoanticuerpos específicos, así el Scl70 no es exclusivo de la forma difusa pues también estuvo presente en una paciente con CREST y de manera inversa, el ACA fue positivo en el 12% de los pacientes con ES difusa lo que demuestra no ser exclusivo para la ES limitada.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1998; 15: 202-205.
2. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, Altman RD, D'Angelo WA, Fries JF, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-590
3. Okano Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:709-35
4. Ribaldi P, Asero R, Ortaggi L, Crespi S, Meroni PL, Squatti C, et al. Antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. *Clin Immunol Immunopathol* 1985;3:205-211
5. Spencer-Green G, Alter D, Welch HG. Test performance in systemic sclerosis: anti-centromere and anti Scl70 antibodies. *Am J Med* 1997; 103:242-248
6. Vásquez-Abad D, Rothfield NF. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Int Rev Immunol* 1995;12:145-157
7. Fritzler MJ, Kinsella TD, Garbutt E. The CREST syndrome: A distinct serologic entity with anticomere antibodies. *Am J Med* 1980;69:520
8. Zuber M, Gotzen R, Filler I. Clinical Correlation of anticomere antibodies. *Clin Rheumatol* 1994; 13:427-432
9. Steen VD, Powell DL, Medsger TA. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988; 196-203.
10. Reveille JD, Owerbach D, Goldstein R, Moreda R, Isern RA, Arnett FC. Association of polar amino acids at position 26 of the HLA-DQB1 first domain with the anticomere autoantibody response in systemic sclerosis (scleroderma). *J Clin Invest* 1992;89:1208-1213.
11. Reveille JD, Durban E, Goldstein R, Moreda R, Altman RD. Association of amino acid sequences in the HLA-DQB1 first domain with anticomere autoantibody response in systemic sclerosis. *J Clin Invest* 1992;90: 973-980.
12. Del Galdo F, Arlett CM. T cell and B cells in the pathogenesis of systemic sclerosis: recent insights and therapeutic opportunities. *Curr Rheumatol Rep*. 2006; 8:123-30.
13. Herper FE, Maricq HR, Turner RE, et al: A prospective study of Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. A five-year report. *Am J Med* 1982;72: 883-888
14. Bradwell AR. Immunofluorescent antinuclear antibody test. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. Sixth ed. Rose NR, Hamilton RG, Detrick B ed. Washington DC: ASM Press, 2002. p. 197-207.
15. Bizarro N, Tonutt E, Villalta D et al. Sensitivity and specificity of immunological methods for the detection of anti-topoisomerase I (Scl70) autoantibodies: results of a multicenter study. *Clin Chemistry* 2000; 46:1681-1685.