

# Anticuerpos antinucleares



**Monique Chalem, Fernando Chalem**

**U**na de las manifestaciones cardinales de las enfermedades sistémicas autoinmunes es la respuesta humoral que se caracteriza por la producción de autoanticuerpos contra las proteínas celulares y los ácidos nucleicos.

Los anticuerpos antinucleares (ANA) tienen como blanco toda una serie de macromoléculas, incluyendo DNA, RNA y proteínas, así como complejos de proteínas y ácidos nucleicos; estas proteínas se encuentran principalmente en el núcleo celular, aunque el término ANA se aplica a menudo a anticuerpos que se unen a ácidos nucleicos o a complejos proteína-ácido nucleico en el citoplasma.

La historia de las pruebas inmunológicas en enfermedades de tejido conectivo y de los ANA comenzó con el descubrimiento del fenómeno de las células LE por Hargraves en 1948 (1). Esta prueba fue rápidamente desplazada por la identificación de los ANA, en cortes de tejidos mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) (2). Desde el comienzo se reconocieron diferentes patrones de inmunofluorescencia producidos por el suero de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) u otras enfermedades del tejido conectivo, que reflejaban la heterogeneidad de los anticuerpos dirigidos contra diversos antígenos nucleares. Se utilizan dos tipos de sustratos: los cortes de tejido animal, principalmente hígado de ratón o los cultivos de líneas celulares hu-

manas de los cuales el más utilizado es el HEP-2. Estos últimos son más sensibles y permiten diferenciar los patrones nucleares y citoplasmáticos, que varían según la naturaleza y localización de los antígenos. Con sustrato de hígado de ratón algunos patrones no se detectan.

La técnica de IFI es la prueba tamiz para identificar los patrones, pero carece de especificidad. La abundancia de los ANA se determina por titulación, es decir, la dilución más alta del suero a la cual la fluorescencia es positiva; la especificidad de los anticuerpos se revela por la localización de la fluorescencia. Pueden distinguirse los patrones homogéneo, periférico, nucleolar y varios tipos de patrones moteados (en cultivos de líneas celulares) que reflejan la unión de anticuerpos a determinadas estructuras nucleares (3). Se han encontrado ANA positivos en varias enfermedades: cáncer, leucemias agudas o crónicas, enfermedades hepáticas agudas o crónicas, insuficiencia renal, mononucleosis infecciosa, vasculitis, lepra lepromatosa y endocarditis bacteriana subaguda (4, 5).

Independientemente de la prueba utilizada, el clínico debe conocer dos aspectos importantes. Una prueba positiva no es específica para un diagnóstico de

---

Dra. Monique Chalem: Jefe de la Sección de Reumatología, Fundación Santa Fe de Bogotá; Dr. Fernando Chalem: Profesor Asociado de Medicina Interna y Reumatología, Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia, Santafé de Bogotá.

LES. Aunque los pacientes con LES tienen casi invariablemente ANA positivos, la frecuencia en otras enfermedades del tejido conectivo es también alta (6, 7). Según el sustrato utilizado se han encontrado ANA positivos en 90 a 100% de pacientes con LES, 45% de los pacientes con artritis reumatoidea, 50 a 75% de esclerosis sistémica progresiva, 55% de los casos de síndrome de Sjögren, 25 a 75% de miopatías inflamatorias, 95 a 100% de enfermedad mixta del tejido conectivo, 100% de los casos de lupus inducido por drogas. Un segundo aspecto relevante para la práctica clínica es la frecuencia de positividad en individuos normales, especialmente ancianos. Dependiendo del sustrato tisular utilizado se encontrarán títulos positivos, en mayor o menor grado, en la población normal: con los cortes de hígado o riñón de ratón 5 a 10% de individuos sanos tendrán títulos positivos a una dilución de 1/20; con los cultivos de líneas celulares (HEp-2) 10 a 15% son positivos a una dilución 1/40, mientras que solamente en 1% éstos serán del orden de 1/320 (4). Cerca de un 5% de individuos normales tendrán ANA positivos a títulos bajos. En tales casos los títulos son hasta de 1/320 y el patrón de tinción usualmente homogéneo.

Este fenómeno es más frecuente en mujeres y ancianos. Raramente, algunos individuos, incluyendo familiares de pacientes con enfermedades del tejido conectivo, pueden tener ANA positivos a títulos altos sin presentar manifestaciones de la enfermedad. En el estudio de prevalencia de ANA en individuos sanos residentes en Santafé de Bogotá,

que publican en este número de Acta Médica, Núñez y cols (8) encontraron una positividad global de 2,9% (18/625), 2,3% en hombres y 3,5% en mujeres. En el grupo de edad comprendida entre 56 y 65 años encuentran el mayor porcentaje de ANA positivos, que es de 7,2%. Confirmando los datos de otros estudios, solamente 16,6% de los sueros analizados tuvieron títulos superiores a 1/320.

El patrón de fluorescencia nuclear de los ANA puede proporcionar información, aunque limitada, sobre una posible correlación clínica (9). El patrón homogéneo puede encontrarse en todas las enfermedades del tejido conectivo y en lupus inducidos por drogas. Los títulos altos son sugestivos de LES. El patrón periférico se encuentra principalmente en individuos con LES y se correlaciona con anticuerpos contra el DNA nativo. El patrón moteado fino es producido por una variedad de anticuerpos que reaccionan con antígenos nucleares extraíbles (ENA) y se encuentran en varias enfermedades del tejido conectivo. El patrón nucleolar es más común en escleroderma, aunque se puede encontrar en LES, síndrome de Sjögren y fenómeno de Raynaud aislado. El patrón anticentrómero es altamente sugestivo del síndrome de CREST (9). La existencia de anticuerpos contra el DNA en el LES se conoce desde los años 50. A diferencia de los anticuerpos contra el DNA de cadena simple, los anticuerpos contra el DNA bicatenario son altamente específicos del LES. La producción de estos anticuerpos se correlaciona frecuentemente con la actividad de la enfermedad, par-

ticularmente a nivel renal; la técnica de IFI utilizando como sustrato la *Crithidia lucillae* y el método ELISA son los métodos de diagnóstico más sensibles (10).

Ante la sospecha clínica de una enfermedad del tejido conectivo y con títulos altos de ANA debe procederse a la identificación del antígeno. Se utilizan inmunoensayos específicos para un diagnóstico serológico preciso el cual ha probado ser útil en el diagnóstico y adecuado manejo de las diferentes entidades; el perfil de autoanticuerpos juega ahora un papel fundamental en la práctica clínica. Además de los anti-DNA otros autoanticuerpos se han erigido en marcadores de enfermedad tales como los anti-Sm en el caso del LES o los anti-Scl70 o anticentrómero en la esclerosis sistémica progresiva en sus formas generalizada o localizada, respectivamente.

Los principales autoantígenos son los ácidos nucleicos DNA y RNA, las proteínas asociadas al DNA como las histonas y los antígenos Ku y PCNA, específicos del LES, la topoisomerasa I y las proteínas del centrómero, específicos de la esclerosis sistémica. Un tercer grupo de autoantígenos son las proteínas asociadas al RNA cuya localización puede ser nuclear, nucleolar o citoplasmática. Dentro de este grupo se encuentran los siguientes antígenos: Sm, RNP, RNA polimerasa I, PM/Scl, Ro, La, las t-RNA-sintetasas y RNP ribosomal (11).

Se utilizan técnicas especiales de laboratorio para la detección de estos antígenos tales como inmunodifusión, contrainmuno-electroforesis, hemaglutinación, ELISA, inmunoblot, entre

## Anticuerpos antinucleares

otras, que pueden variar en su sensibilidad, especificidad y costos.

Los autoanticuerpos contra ribonucleoproteínas (complejos RNA-proteínas, ENA) de los cuales se han aislado cerca de 20, revisten particular interés en la práctica clínica (12). Los antígenos Sm y U1 RNP son de origen nuclear; los sueros con anticuerpos precipitantes contra estas partículas, exhiben un patrón moteado en IFI. La asociación de enfermedades autoinmunes con estos autoanticuerpos ha sido extensamente estudiada. Los anticuerpos anti-Sm son altamente específicos para LES; según algunos autores se asocian con el compromiso de sistema nervioso central cuando éste es manifestación única de la enfermedad. Se ha encontrado correlación entre actividad clínica de la enfermedad y niveles de anticuerpos anti-Sm (13). Los pacientes con lupus que tienen solamente anticuerpos anti-RNP tienen una baja frecuencia de compromiso renal y de anticuerpos anti-DNA (14). Los pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo tienen todos títulos elevados de anticuerpos anti-RNP, lo cual constituye uno de los criterios diagnósticos de la enfermedad (15).

Los anticuerpos contra las ribonucleoproteínas Ro y La fueron descritos en pacientes con LES y síndrome de Sjögren. El Ro es de origen citoplasmático y nuclear, el La es solamente nuclear. Estos marcadores se encuentran hasta en 70% de pacientes con síndrome de Sjögren y en 10 a 15% de pacientes con LES. Los anti-Ro se asocian con los siguientes subgrupos de pacientes lúpicos: lupus erite-

matoso cutáneo subagudo, lupus eritematoso neonatal, superposición de lupus subagudo con síndrome de Sjögren, vasculitis del síndrome de Sjögren, LES con ANA negativos, LES asociado a compromiso intersticial pulmonar, lupus asociado con deficiencia de la fracción C2 del complemento. Se ha informado baja frecuencia de compromiso renal en LES en pacientes con anti-Ro y anti-La positivos (16). Con menor frecuencia se pueden encontrar otros anticuerpos en el suero de pacientes con LES: anti-PCNA (antígeno nuclear de células proliferativas) y anticuerpos contra las proteínas ribosomales.

Las histonas son las proteínas más ubicuas del núcleo. Se encuentran títulos positivos de anticuerpos anti-histonas en enfermedades tales como LES (50 a 70% de los casos), lupus inducido por drogas y artritis reumatoidea (25%) y artritis reumatoidea juvenil, entre otras. Los títulos elevados son característicos del lupus inducido por drogas. Se presume que los títulos bajos de ANA encontrados en sujetos normales (ANA falsamente positivos) se deben a la presencia de anticuerpos anti-histonas (9).

Se encuentran anticuerpos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos en un gran porcentaje de pacientes con polimiositis (PM) y dermatomiositis (DM): se les conoce como anticuerpos específicos de miositis (MSA). El más común es el anti-Jo-1 que se observa en 15 a 20% de pacientes con miopatía inflamatoria y en cerca de 30% de pacientes adultos con PM. El anti-Jo-1 está dirigido contra la histidil-tRNA sintetasa (17). Un

pequeño porcentaje de pacientes tiene anticuerpos contra otras aminoacil-tRNA sintetetas (anti-PL-7, anti-PL-12, anti-OJ, anti-EJ). Se ha identificado un síndrome clínico en pacientes con anticuerpos anti-sintetasa que se caracteriza por miositis, enfermedad pulmonar intersticial, artritis y fenómeno de Raynaud. Se han identificado además otros anticuerpos antinucleares y anticitoplasmáticos no sintetetas, específicos y no específicos de miositis. Los anticuerpos antinucleares anti-Mi-2 se encuentran en 8% de pacientes con miositis, principalmente DM; los anti-PM-Scl en pacientes con miositis, escleroderma o superposición de estas dos enfermedades. Durante la última década se han caracterizado diversos anticuerpos en pacientes con escleroderma. La prevalencia de ANA en pacientes con esta enfermedad oscila entre 40 y 90%. Los antígenos con los cuales reacciona el suero de pacientes con escleroderma son nucleares y nucleolares.

Los anticuerpos anticentrómero (ACA), que fueron descritos en 1980, se encuentran raramente en pacientes con enfermedades del tejido conectivo que no tengan síndrome de Raynaud. Su prevalencia es mayor en pacientes con síndrome de Raynaud secundario, que en aquellos con enfermedad de Raynaud. La mayoría de los estudios muestra una buena correlación con el síndrome CREST(18).

El otro marcador relevante en esta entidad es el antígeno nuclear topoisomerasa I, conocido como Scl-70. El anticuerpo es altamente específico para escleroderma; su prevalencia oscila entre 20 y 30% según la sensibilidad de la

técnica. Puede considerarse como un marcador para la variante difusa de la enfermedad.

El diagnóstico y seguimiento de las enfermedades del tejido conectivo se facilita en nuestros días por la disponibilidad de toda una serie de marcadores inmunológicos. El interés radica en la especificidad de muchos de estos anticuerpos, la que los hace marcadores potenciales de una serie de entidades o subgrupos de enfermedades. La adecuada orientación en la utilización e interpretación de estas pruebas inmunológicas facilita la tarea del clínico y permite establecer un diagnóstico certero y temprano, lo cual puede redundar en una terapia específica y en conocer el pronóstico de la enfermedad. El mejor conocimiento de los anticuerpos específicos de las enfermedades del tejido conectivo permitirá, sin duda, una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de cada una de estas entidades.

## Referencias

1. **Hargraves MM, Richmond H, Morton R.** Presentation of two bone marrow elements; "tart" cell and "L.E." cell. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1948; **23**: 25-28.
2. **Friou GJ.** Clinical application of lupus serum- nucleoprotein reaction using fluorescence antibody technique (abstract). *J Clin Invest* 1957; **36**: 890.
3. **Tan EM.** Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol* 1989; **44**: 93-151.
4. **Reichlin M, Harley JB.** Antinuclear antibodies: an overview. In: Wallace DJ, Hahn BH. eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993: 188-194.
5. **Youinou P, LeGoff P, Jouquan J, Lelong A, Blaschek M.** Examens biologiques dans les maladies systémiques. In: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, eds. *Les maladies systémiques*. Paris: Flammarion; 1991: 87-141.
6. **McCarty GA.** Autoantibodies and their relationship to rheumatic diseases. *Med Clin North Am* 1986; **70**: 237-261.
7. **Tan EM.** Autoantibodies to nuclear antigens: their immunobiology and medicine. *Adv Immunol* 1982; **33**: 167-240.
8. **Núñez DC, Ruiz CY, Barrera N, Restrepo JF, Sánchez A.** Prevalencia de anticuerpos antinucleares en un grupo de adultos sanos residentes en Santafé de Bogotá. *Acta Med Colomb* 1995; **20**: 163-168.
9. **Craft J, Hardin JA.** Antinuclear antibodies. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. eds. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1993; 164-187.
10. **Reeves WH, Satoh M, Wang J, et al.** Antibodies to DNA, DNA-binding proteins and histones. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; **1**: 1-27.
11. **Tavoni A, Neri R, Caponi L, Mosca M, Bombardieri S.** Antinuclear antibodies in dialy practice. *Rheumatology in Europe* 1995; Vol **24 (Suppl 2)**: 217-219.
12. **Reichlin M.** Antibodies to Ribonuclear proteins. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; **20**: 29-43.
13. **Gripenberg U, Teppo AM, Frimau C.** Antibodies to Sm and SS-A demonstrated by enzyme immunoassay. *Rheumatol Int* 1991; **11**: 209-213.
14. **Reichlin M, Van Venrooij WJ.** Autoantibodies to URNA particles: relationship to clinical diagnosis and nephritis. *Clin Exp Immunol* 1991; **83**: 286-290.
15. **Alarcón-Segovia D, Cardiel MH.** Comparison between three diagnostic criteria for MCTD study of 593 patients. *J Rheumatol* 1989; **16**: 328.
16. **Harley JB, Sestak AL, Willis LG, et al.** A model for disease heterogeneity of systemic lupus erythematosus. Relationship between histocompatibility antigens, autoantibodies and lymphopenia to renal disease. *Arthritis Rheum* 1989; **32**: 826-836.
17. **Targoff IN.** Autoantibodies in polymyositis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; **18**: 455-482.
18. **Rothfield NF.** Autoantibodies in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; **18**: 483-498.