UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MANABÍ
Fundada en 1952

QhaliKay
REVISTA DE CIENCIAS DE LA SALUD

Patrones de anticuerpos antinucleares y anti-antígenos extraídos del núcleo en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

Patterns of antinuclear antibodies and anti-nuclear antigen antibodies in patients with Systemic Lupus Erythematosus

Autores

[1,2]Jessica Santos Loor

[3]Graciela Uzcanga Urbina*

[1]Maestría en Biomedicina con mención en Pruebas especiales y diagnóstico biomédico. Facultad de Posgrado. Universidad Técnica de Manabí. Ecuador.
[2]Laboratorio Santa Rita. Manta, Manabí, Ecuador.
[3]Departamento de Ciencias Biológicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Manabí. Ecuador.
*Autor para correspondencia.

Citacion sugerida: Loor J, Uzcanga G. Patrones de anticuerpos antinucleares y anti-antígenos extraídos del núcleo en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. Rev Qhalikay. 2023; 7(3): 19-28. DOI: https://doi.org/10.33936/qkrcs.v7i3.6476

Recibido: 16/8/2023
Aceptado: 20/1/2024
Publicado: 10/4/2024

Resumen

Los anticuerpos antinucleares (ANA) y los anticuerpos contra los antígenos extraíbles del núcleo (ENA) son biomarcadores para el diagnóstico de trastornos autoinmunes, como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Este estudio retrospectivo evaluó la correlación entre los patrones de ANA y los ENA como marcadores confirmatorios del LES. Se analizaron datos de 168 pacientes con sospecha clínica de LES, remitidos al laboratorio Santa Rita en Manta, Ecuador, de enero a diciembre de 2020. A estos pacientes se les detectaron los ANA por inmunofluorescencia sobre células HEp-2 y anticuerpos frente a ENA por inmunoensayo lineal. El 70,24 % (118) de los pacientes eran positivos para ANA (título ≥1:80). Hubo un predominio significativo de casos en mujeres (89,72%) en comparación con los hombres (36,07%). El patrón más común fue el Nuclear Granular Fino, presente en 47 casos (39,83%), seguido del Nuclear Homogéneo con 36 (30,50%). El reconocimiento de antígenos Ro y La coincidió con el patrón Nuclear Granular Fino. Los anticuerpos contra el ADN, nucleosomas, RNP, Sm e histonas estaban asociados al patrón Nuclear Homogéneo. La correlación de Spearman estableció asociaciones significativas ($p < 0,01$) entre estos patrones y los ENA. Estas asociaciones son fundamentales para el diagnóstico preciso de enfermedades autoinmunes..

Palabras clave: Antígenos nucleares; Enfermedades Autoinmunes; Test de Anticuerpos Fluorescentes Antinucleares.

Abstract

Antinuclear antibodies (ANA) and antibodies against extractable nuclear antigens (ENA) are biomarkers for the diagnosis of autoimmune disorders, such as Systemic Lupus Erythematosus (SLE). This retrospective study evaluated the correlation between ANA patterns and ENA as confirmatory markers for SLE. Data from 168 patients with clinical suspicion of SLE, referred to the Santa Rita laboratory in Manta, Ecuador, from January to December 2020, were analyzed. ANA were detected by immunofluorescence on HEp-2 cells and antibodies against ENA by linear immunoassay. 70.24% (118) of the patients were positive for ANA (titer ≥1:80). There was a significant predominance of cases in women (89.72%) compared to men (36.07%). The most common pattern was Fine Granular Nuclear, present in 47 cases (39.83%), followed by Homogeneous Nuclear with 36 (30.50%). Recognition of Ro and La antigens coincided with the Fine Granular Nuclear pattern. Antibodies against DNA, nucleosomes, RNP, Sm, and histones were associated with the Homogeneous Nuclear pattern. Spearman's correlation established significant associations ($p < 0.01$) between these patterns and ENA. These associations are fundamental for the accurate diagnosis of autoimmune diseases.

Keywords: Nuclear antigens; Autoimmune Diseases; Antinuclear Antibody Test, Fluorescent

CC BY NC ND

QhaliKay
Revista de Ciencias de la Salud
ISSN 2588-0608

Introducción

Las enfermedades autoinmunes constituyen un conjunto de patologías crónicas y complejas que abarcan diversas condiciones, caracterizadas por una respuesta anómala de las células B y T hacia los componentes normales del organismo. Estas enfermedades, que afectan a personas de todas las edades con mayor incidencia en mujeres, presentan una prevalencia extendida[1].

La manifestación inmunológica más notable en este grupo de enfermedades es la generación de autoanticuerpos, los cuales son indicadores valiosos para el diagnóstico, clasificación y evaluación de la actividad de la enfermedad[2]. Aunque las células T desempeñan un papel crucial en la patogénesis, su análisis técnico es más desafiante. Estas enfermedades resultan de la interacción entre predisposición genética y factores ambientales. La predisposición genética a la autoinmunidad es compleja y puede implicar la participación de múltiples genes que regulan la función de las poblaciones celulares inmunológicas. En casos menos comunes, la autoinmunidad puede surgir a raíz de mutaciones en un solo gen que afectan vías regulatorias clave[3,4]. Los pacientes pueden manifestar autoanticuerpos muchos años antes de que se presenten signos clínicos o de laboratorio de la enfermedad, en un periodo denominado autoinmunidad preclínica. Por lo tanto, la vigilancia de la expresión de autoanticuerpos en poblaciones en riesgo puede facilitar la detección temprana y el inicio de la terapia para prevenir o mitigar el daño a los tejidos[5,6].

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, multisistémica, de etiología desconocida, que afecta principalmente a mujeres entre la segunda y la quinta década de vida[7]. A menudo, las articulaciones y la piel se ven afectadas, pero las complicaciones que afectan a órganos vitales como los riñones pueden conducir a la nefritis lúpica e insuficiencia renal[8]. Un nuevo grupo de linfocitos TCD4+ denominados Th22 se han detectado en pacientes con LES, estas células son productoras de IL-22. Los niveles de Th17 e IL-22 se correlacionaron positivamente con el índice de actividad de la enfermedad, lo que indica que las células T CD4+ y la IL-22 juegan un papel importante en la patogénesis de LES[9].

El diagnóstico del LES se basa en la combinación de las manifestaciones clínicas y las pruebas de laboratorio. Entre las pruebas de laboratorio es crucial realizar la detección temprana de anticuerpos antinucleares (ANA) y antígenos extraíbles del núcleo (ENA), como el anti-ADNdc, anti-Ro, anti-La y anti-Sm; siendo el anti- ADNdc y el anti-Sm los más destacados en la enfermedad[10]. Según Tian *et al*.[11] no hay datos epidemiológicos sobre el LES en el 79,8 % de los países del mundo. La epidemiología del LES varía mucho entre los sexos y los grupos de edad; y se distribuye desigualmente entre regiones geográficas. Específicamente, el LES ocurre con mayor frecuencia en los países de altos ingresos[11], aunque es posible que la falta de registros en otras regiones del mundo haya sesgado los datos epidemiológicos de esta enfermedad. Además, se ha observado una asociación entre polimorfismos genéticos relacionados con la inmunidad y la susceptibilidad al LES en diversas poblaciones[12–14].

Herrera *et al*.[15] realizaron un estudio de cohorte en un hospital de Guayaquil, Ecuador, entre julio de 2014 y enero de 2018, en el que se identificaron 71 pacientes mestizos con LES juvenil, con una edad promedio de 12 años. En este estudio, el 83,1 % tenía el resultado de ANA positivo y el 93 % presentaba anticuerpos específicos frente a los ENA. Este estudio es el único reporte sobre la epidemiología del LES en Ecuador, y no existen datos sistemáticos sobre las presentaciones clínicas o los rasgos genéticos de la población ecuatoriana relacionados con el LES. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue proporcionar información relevante sobre el LES en Ecuador, centrándose en la asociación entre los patrones de ANA y los anticuerpos contra ENA en pacientes de la provincia de Manabí con sospecha clínica de LES. El análisis de estos marcadores permitirá una comprensión más detallada de la enfermedad y la identificación de correlaciones que puedan mejorar el diagnóstico en los pacientes afectados.

Metodología

Este estudio retrospectivo se realizó en el Laboratorio Clínico Santa Rita, ubicado en la ciudad de Manta, provincia de Manabí, Ecuador. La población del estudio incluyó a 200 pacientes remitidos al laboratorio por sospecha clínica de LES, durante el periodo de enero a diciembre de 2020. De esta población fueron excluidos 32 pacientes, ya que, no se

CC BY NC ND

les realizó la detección de anticuerpos antinucleares por técnica de inmunofluorescencia. Al excluir estos pacientes, la muestra quedó conformada por 168 pacientes. La base de datos se recogió del sistema AVALAB y contenía información sobre fecha de admisión, sexo, edad, patrón de reconocimiento de los ANA y los resultados de las pruebas de ENA. Esta información se exportó al software Microsoft Excel y se analizó utilizando el software SPSS versión 25 de Microsoft. El Comité de Bioética Institucional de la Universidad Técnica de Manabí aprobó el protocolo de investigación (Asentado en: Tomo:021-10; Folio21-10-008).

Detección de ANA por técnica de inmunofluorescencia

Los ANA se analizaron mediante Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) utilizando portaobjetos multipunto con células HEp-2 fijas como sustrato de antígeno e IgG antihumana específica de cadena γ conjugada con isotiocianato de fluoresceína (FITC) como anticuerpo de detección (AESKUSLIDES® ANA-HEp-2).

Perfiles de ENA

El perfil de ENA incluyó la detección de antígenos extraíbles del núcleo como ADNdb, ribonucleoproteína (U1-snRNP), Sm (Smith), Ro (SS-A; antígeno A, relacionado con el síndrome de anti-Sjogren), La (SS-B; antígeno B relacionado con el síndrome de Sjögren), nucleosomas e histonas utilizando la técnica de inmunoensayo lineal, IMTEC-ANA-LIA-XL (HUMAN®).

Análisis estadístico

La frecuencia de los patrones de ANA y ENA fueron presentados en números absolutos. La distribución de los pacientes por rangos de edad se realizó empleando la regla de Sturges y se utilizó el estadístico Chi cuadrado para contrastar las hipótesis y evaluar la distribución de los pacientes por rangos etarios y sexo. La prueba de Kruskal-Wallis se aplicó para analizar la relación entre los títulos de anticuerpos antinucleares y los patrones encontrados. Asimismo, la distribución de pacientes positivos y negativos en relación con las pruebas de determinación de ANA y anticuerpos anti-Ro, anti-DNA, anti-La, anti-Sm, anti-RNP, anti-nucleosomas y anti-histonas fue evaluada mediante la prueba Q de Cochran para muestras relacionadas. La correlación de los resultados de estas pruebas se determinó utilizando el estadístico Rho de Spearman.

Resultados y discusión

En la base de datos se encontró el registro de 168 pacientes con el resultado de IFI y con diagnóstico presuntivo de LES, 107 de sexo femenino (63,69 %) y 61 de sexo masculino (36,31 %) (Tabla 1). En total 118 pacientes tenían anticuerpos antinucleares y se observó un predominio significativo de casos positivos en el sexo femenino (96; $p< 0,000$), con un mayor número de casos en el rango etario de 32 a 55 años. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre la distribución de los casos por grupos etarios. El 64 % (39 casos) de los pacientes del sexo masculino resultaron negativos en la prueba IFI, mientras que solo el 10,28 % (11 casos) de las mujeres resultó negativa. Es fundamental tener en cuenta que, según la clasificación LES[8], para diagnosticar la enfermedad, el paciente debe dar positivo en la prueba de ANA en algún momento. Por lo tanto, los pacientes que resultaron negativos pero que presentan síntomas compatibles con LES se les debe repetir la prueba. Esto cobra especial importancia en mujeres en edad reproductiva con resultados negativos, dado su mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunitarias debido a su sexo[16,17]. Además, usar ANA como criterio de entrada para el diagnóstico de LES significa que, los criterios adicionales no se pueden emplear para diagnosticar el LES entre los pacientes que son persistentemente ANA negativos[8].

Los reportes a nivel mundial coinciden en que el LES predomina en mujeres en edad productiva[16,17]. Según recientes investigaciones, las hormonas femeninas tienen un rol protagónico en la aparición de la enfermedad[18,19]. Los estudios con gonadectomía/privación y suplementación hormonales en ratones macho y hembras propensas al Lupus han demostrado una clara asociación de las hormonas sexuales con esta enfermedad, donde el estrógeno acelera o empeora la enfermedad y la eliminación de estrógeno mejora la enfermedad en las hembras. La eliminación de las gónadas masculinas aumenta la susceptibilidad a las enfermedades en ratones macho y la suplementación con andrógenos mejora la enfermedad en las hembras[19]. Sin embargo, existen otros factores desencadenantes además del sexo, como factores genéticos, ambientales y el uso de ciertos fármacos. La compleja interacción de la genética, los factores ambientales y las hormonas conduce a la desregulación y la activación aberrante de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, lo que da lugar a la circulación de autoanticuerpos y células inmunitarias inflamatorias que acaban provocando la destrucción de los órganos blanco. Es así como, además de las hormonas esteroides sexuales, cada vez hay más pruebas que apuntan al papel de los factores genéticos ligados al cromosoma X. Se ha descubierto que la transcripción de ciertos genes, en ambos cromosomas X de las mujeres, está asociada con un mayor riesgo o susceptibilidad a enfermedades autoinmunes, como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), el Síndrome de Sjögren y la Esclerodermia. Los receptores tipo Toll TLR7 y TLR8, codificados en el

QhaliKay
Revista de Ciencias de la Salud
ISSN 2588-0608

mismo locus en el cromosoma X humano, desempeñan un papel causal en el desarrollo de estas enfermedades a través de la dosis genética o mutaciones de ganancia de función. Durante el desarrollo embrionario en hembras de mamíferos, un cromosoma X se inactiva aleatoriamente para equilibrar la expresión de genes ligados al cromosoma X entre machos y hembras, en un proceso conocido como inactivación del cromosoma X (XCI). Sin embargo, algunos genes, incluidos los relacionados con el sistema inmunitario, pueden escapar de la inactivación del cromosoma X en diferentes grados y con diferentes niveles de penetrancia, lo que resulta en una expresión de ambos alelos en algunas células inmunitarias, como TLR[7]. Dado que se requiere una regulación estricta de la expresión de TLR para un sistema inmunológico saludable y tolerante al propio cuerpo, se ha propuesto que el escape de la inactivación del cromosoma X es un mecanismo que contribuye a este dimorfismo sexual[20].

Tabla 1. Distribución de los pacientes por sexo de acuerdo a los resultados de ANA obtenidos por la prueba de inmunofluorescencia indirecta.

	Determinación de ANA		
Sexo	Positivo	Negativo	χ2; gl; p-valor
Masculino	22	39	53,503; 1; 0,000
Femenino	96	11	
Total	118	50	

En el año 2019, Liga Europea contra el Reumatismo y el Colegio Americano de Reumatología generaron los criterios de clasificación para el LES, los cuales incluyeron como criterio de entrada, requerido para el diagnóstico, una prueba de ANA positiva sobre células HEp-2 (título > 1:80) o una prueba de ELISA para anticuerpos antinucleares positiva[8]. En la actualidad, la técnica de detección de autoanticuerpos en células HEp-2, a través de la IFI es ampliamente reconocida como el estándar de oro en el diagnóstico de enfermedades autoinmunes sistémicas.

Siguiendo las directrices del Consenso Internacional sobre Patrones de Anticuerpos Antinucleares (ANA) (ICAP)[21], se identificaron los diferentes patrones de marcaje de los anticuerpos presentes en los sueros de los pacientes. Los patrones identificados fueron el Nuclear Granular Fino, el Nuclear Homogéneo, el Mixto, el Nucleolar homogéneo, el Nucleolar Grumoso, el Centrómero, el Nuclear Granular Grande, el Nucleolar Granular Fino denso, el Reticular, el Parecido a Numa y el Puente Intercelular. En la Tabla 2 se muestra la distribución de los patrones de reconocimiento de antígenos por los sueros de los pacientes sobre células HEp-2. Se observa que los patrones más frecuentes fueron el Nuclear Granular Fino con 47 casos (39,83 %) y el Nucleolar Homogéneo con 36 (30,50 %) para un porcentaje de presentación del 70,34 % del total de pacientes. Este resultado es interesante y marca un rasgo característico de esta población, ya que, el patrón Nuclear Granular Grande se ha reportado con el más frecuente en los pacientes con LES[22].

Los distintos patrones de marcado observados mediante IFI en células HEp-2 proporcionan información indirecta sobre los antígenos reconocidos por los autoanticuerpos presentes en la muestra. Como resultado, los diversos patrones de fluorescencia en las células HEp-2 están relacionados con diversas patologías y sus manifestaciones clínicas. Es así como, la presencia del patrón Nuclear Homogéneo y del Núcleolar Moteado Grueso es consistente en pacientes con LES. Estos patrones están asociados con los autoanticuerpos dirigidos contra ADNds/nucleosomas y ribonucleoproteínas/U1-RNP/Sm, respectivamente[23]. Sin embargo, en la población analizada predominó, sobre el resto de los patrones el patrón Nuclear Granular Fino. Este patrón ha sido observado en una variedad de enfermedades autoinmunes reumáticas sistémicas, como el Síndrome de Sjögren, LES, LES subcutáneo, LES neonatal, bloqueo cardíaco congénito, dermatomiositis (DM), esclerodermia (ES) y el síndrome de superposición entre esclerodermia y mioartritis inflamatoria (ES-MIA), donde se ha registrado la presencia de anticuerpos en diferentes grados[24]. Por el contrario, el patrón Nucleolar Granular Fino Denso se observa muy raramente en pacientes con LES y se observa con mayor frecuencia en pacientes con otras patologías no autoinmunes o en individuos sanos con un IFA HEp-2 positivo[25].

La frecuencia de los títulos de anticuerpos detectados para cada patrón de reconocimiento se observa en la Figura 1. La prueba de Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes demostró que los títulos de anticuerpos varían entre los

CC BY NC ND

Tabla 2. Patrones de anticuerpos antinucleares detectados por IFI en pacientes con diagnóstico presuntivo de LES.

Patrón de IFI	Femenino	Masculino
Nuclear Granular Fino	37	10
Nuclear Homogéneo	28	8
Mixto	7	1
Nucleolar Homogéneo	5	1
Nucleolar Grumoso	4	1
Centrómero	5	0
Nuclear Granular Grande	4	0
Nucleolar Granular Fino Denso	3	0
Reticular	1	1
Parecido a NuMA	1	0
Puente Intercelular	1	0
Total	96	22

patrones de reconocimiento. El patrón más frecuente, el Nuclear Granular Fino fue observado hasta una dilución de 1:80 de los sueros de 25 pacientes. Esta dilución fue la más frecuente, ya que 34 sueros de pacientes generaron patrones de IFI hasta esta dilución.

En 13 de los 36 pacientes, el patrón Nuclear Homogéneo fue observado hasta una dilución de 1:160. Los sueros de 24 pacientes generaron patrones de reconocimiento a diluciones superiores a 1:1280, entre ellos, 6 sueros revelaron el patrón Nuclear Granular Fino, 8 el Nuclear Homogéneo, 2 el Mixto y 3 el Centrómero. Es importante destacar que los tres patrones menos frecuentes, el Reticular, el parecido a NuMA y el Puente Intercelular presentaron títulos de anticuerpos iguales o superiores a 1:1280. La proteína NuMA se ubica en el núcleo unida al aparato mitótico y este patrón se asocia con auto anticuerpos frente a esta proteína. El patrón parecido a NuMA se observa con poca frecuencia en la práctica laboratorial, pero en aproximadamente la mitad de los pacientes con estos autoanticuerpos se detectan síntomas clínicos de enfermedades sistémicas reumáticas autoinmunes, el Síndrome de Sjögren (SSJ), LES, Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, Esclerodermia limitada o Artritis Reumatoide. Este patrón también se ha observado en algunos pacientes con enfermedades autoinmunes órgano-específicas y, con menor frecuencia y especialmente a títulos bajos, en condiciones no autoinmunes[26].

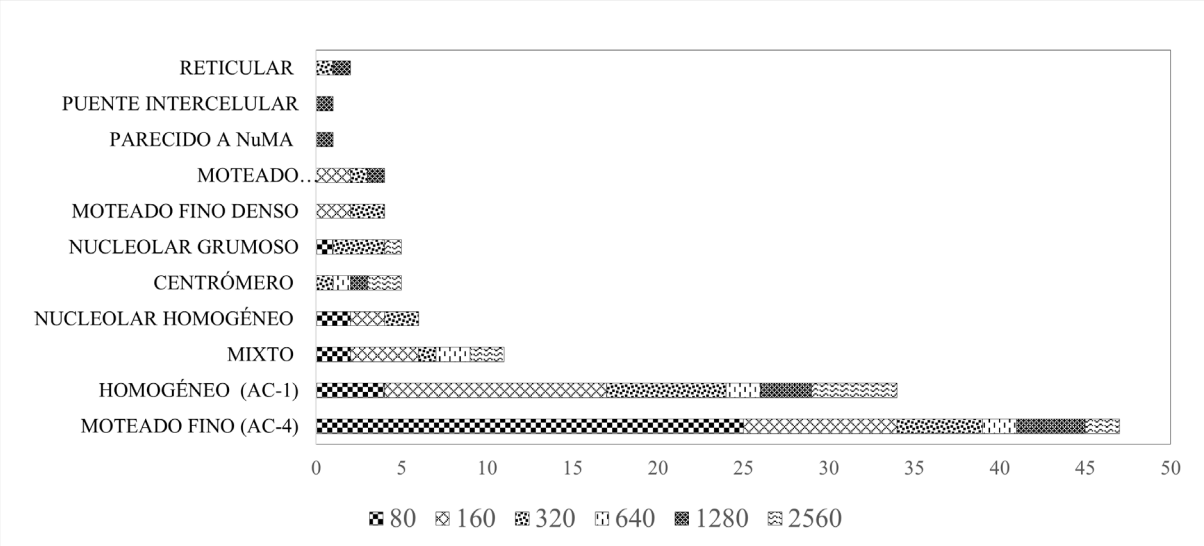

Figura 1. Frecuencia absoluta de los títulos de anticuerpos antinucleares asociados a los patrones detectados por Inmunofluorescencia Indirecta sobre células HEp-2. Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes p<0,05.

QhaliKay
Revista de Ciencias de la Salud
ISSN 2588-0608

El patrón de Puente Intercelular revela la unión entre dos células al final de la división celular pero no se ha asociado con ninguna enfermedad. En el caso del patrón Reticular comúnmente se encuentra en Colangitis Biliar Primaria (CBP)[27]. Estudios realizados en China, Italia y Reino coinciden en la asociación entre la aparición de la Colangitis Biliar Primaria con el Lupus Eritematoso Sistémico[28–31]. Por lo cual, no es inusual encontrar este patrón en pacientes con LES.

Una revisión sistemática de MEDLINE, EMBASE y la base de datos Cochrane identificó 13.080 pacientes de 64 estudios que reportaron la detección de ANA mediante inmunofluorescencia en células HEp-2. La metarregresión de las características operativas de ANA encontró una sensibilidad del 97,8 % (IC del 95 %: 96,8 % a 98,5 %) para ANA de ≥1:80,32 lo que respaldó el uso de ANA como criterio de entrada en el diagnóstico de LES[8]. En consensos anteriores, los ANA fueron equiparados a los anticuerpos más específicos contra Sm y dsDNA, sin embargo, se ha considerado que estos son subóptimos debido a las marcadas diferencias en sensibilidad y especificidad[8]. Aun así, los ENA proporcionan información relevante para el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes, dado que la especificidad de los autoanticuerpos se ha correlacionado de forma directa con patologías autoinmunitarias específicas.

Los sueros de los pacientes que exhibieron los patrones de inmunofluorescencia Nuclear Granular Fino, Nuclear Homogéneo, Mixto, Centrómero, Nucleolar Grumoso y Nuclear Granular Grande mostraron reconocimiento de los antígenos extraíbles del núcleo. En algunos casos, los anticuerpos de los pacientes reconocieron más de un antígeno. Sin embargo, los sueros que revelaron los patrones parecidos a NuMA, Puente Intercelular, Nucleolar Granular Fino denso, Nucleolar Homogéneo no reaccionaron frente a ninguno de los ENA analizados en este trabajo. Cabe estacar que los antígenos específicos asociados a estos patrones no fueron evaluados, ya que, con la excepción del antígeno Th/To para Esclerodermia, los demás no están disponibles de forma comercial.

Al evaluar el reconocimiento de los antígenos extraíbles del núcleo, la prueba Q de Cochran para muestras relacionadas evidenció que el reconocimiento de los antígenos es diferente ($p< 0,05$), demostrando que los sueros de los pacientes presentan anticuerpos frente a antígenos específicos.

El patrón Nuclear Homogéneo en células HEp-2 sugiere la presencia de autoanticuerpos contra componentes de la cromatina, la cual está conformada por ADN de cadena doble (ADNcd), las histonas, los nucleosomas y el ADN de cadena simple (ADNcs). La presencia de auto anticuerpos frente a la cromatina fue corroborado al evaluar el reconocimiento de los antígenos extraíbles del núcleo. Esto se observa en la Figura 2, donde se aprecia la asociación entre los patrones de inmunofluorescencia indirecta y el reconocimiento de los antígenos extraíbles del núcleo (Figura 2A). Además, en la misma figura se puede observar la correlación entre los antígenos extraíbles del núcleo (Figura 2B). La asociación entre los patrones de ANA y los ENA se evaluó con el coeficiente de correlación de Spearman. Cuando la prueba de ANA revela el patrón Nuclear Granular Fino en un paciente con sospecha clínica de LES, se debe proseguir con la evaluación de los autoanticuerpos frente a SS-A/Ro (Ro60) y SS-B/La[33,34]. En la Figura 2 se muestra la correlación entre este patrón y los antígenos extraíbles del núcleo Ro y La, además se muestra un Rho de Spearman de 0,917 entre ambos antígenos indicando la elevada asociación en la aparición de autoanticuerpos frente a estos antígenos.

En el caso del patrón denominado Centrómero, los autoanticuerpos están asociados a Esclerosis Sistémica Cutánea limitada, aunque también, se ha reportado en un grupo de pacientes con LES; frecuentemente estos pacientes tienen un grado de coincidencia con Esclerosis Sistémica[35]. En la figura 1 se observa que este patrón se obtuvo con diluciones de los sueros de 1:320 a 1:2560. En la Figura 2 se indica la significancia (Rho= 0,159) entre el reconocimiento de antígeno Sm y este patrón. Esto es destacable, ya que, la literatura asocia el patrón Centrómero con el antígeno CENP-B, sin embargo, este reconocimiento no fue observado en la prueba para la detección de auto anticuerpos frente a este antígeno.

El patrón Nuclear Granular Grande se presenta en pacientes con LES y también ha sido asociado a la Artritis Reumatoide[36] y al reconocimiento de los antígenos Sm[37] y RNP[38]. El patrón Nucleolar grumoso se ha descrito en los pacientes con Esclerodermia[39], lo cual no coincide40 con los anticuerpos anti Ro y anti La encontrados en este estudio.

En el laboratorio Santa Rita se recibieron 168 pacientes con sospecha clínica de LES, de ellos 118 pacientes obtuvieron resultados positivos para los anticuerpos antinucleares (ANA) y se confirmó, a través de la detección de anticuerpos anti-ENA que 100 de ellos presentaban anticuerpos asociados a LES. Los resultados de ANA y ENA permiten sospechar de Esclerodermia en 11 de los pacientes estudiados, 2 pacientes presentaron el patrón Reticular, el cual se ha asociado a Colangitis Biliar Primaria y 5 pacientes que no mostraron resultados concluyentes.

CC BY NC ND

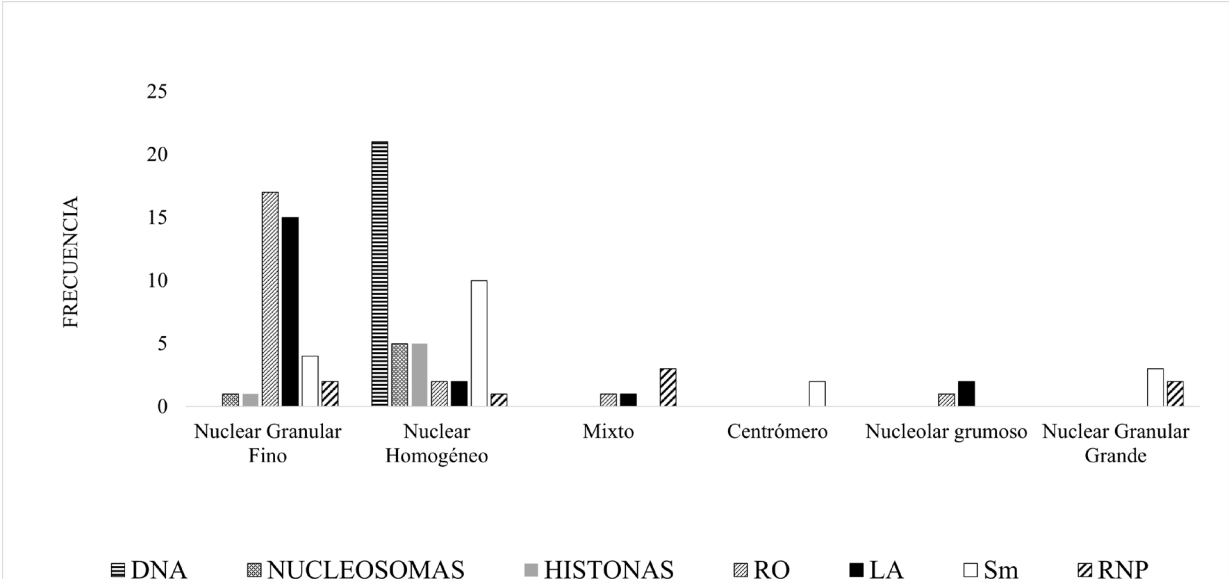

Figura 2. A. Correlación entre los patrones de anticuerpos antinucleares y los antígenos extraídos del núcleo en pacientes con LES. B. Correlación entre los antígenos extraíbles del núcleo. Los números sobre cada barra o línea representan el valor del Rho de Spearman.
**La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral),*La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Conclusiones

La asociación entre los patrones ANA y la detección de los ENA por los autoanticuerpos de los pacientes corrobora o conduce al diagnóstico clínico de las enfermedades autoinmunitarias. En particular, la detección de los ENA aporta información relevante para discriminar entre las diferentes patologías autoinmunitarias. Se pudo observar que existen variaciones en la frecuencia de reconocimiento de los patrones de ANA asociados a LES en la población estudiada con respecto a lo reportado en otras las poblaciones. El seguimiento de los ANA en mujeres en edad reproductiva y con sospecha de LES es determinante para el diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad.

Agradecimientos

Agradecemos al Laboratorio Santa Rita de la ciudad de Manta, Ecuador, por su colaboración en la registro y entrega de los datos para esta investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

QhaliKay
Revista de Ciencias de la Salud
ISSN 2588-0608

Referencias bibliográficas

1. Davidson A, Diamond B. Review Articles Advances in Immunology. The New England Journal of Medicine. J Med 2001; 345.Disponible en: www.nejm.org. https://doi: 10.1056/NEJM200108023450506
2. Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. Nat Rev Nephrol. 2023; 19: 509–524. https://doi.org/10.1038/s41581-023-00720-1
3. Wing JB, Tanaka A, Sakaguchi S. Human FOXP3 + Regulatory T Cell Heterogeneity and Function in Autoimmunity and Cancer. Immunity. 2019; 50: 302–316. https://doi: 10.1016/j.immuni.2019.01.020
4. Walker LSK. The link between circulating follicular helper T cells and autoimmunity. Nat Rev Immunol. 2022; 22: 567–575. https://doi.org/10.1038/s41577-022-00693-5
5. Till A -M., Kenk H, Rjasanowski I, Wassmuth R, Walschus U, Kerner W et al. Autoantibody-defined risk for Type 1 diabetes mellitus in a general population of schoolchildren: results of the Karlsburg Type 1 Diabetes Risk Study after 18 years. Diabetic Medicine 2015; 32: 1008–1016. https://doi: 10.1111/dme.12677
6. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone M V., Scofield RH, Dennis GJ, James JA et al. Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus. New England Journal of Medicine 2003; 349: 1526–1533. https://doi: 10.1056/NEJMoa021933
7. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Expert Rev Clin Immunol. 2017; 13: 799–814. https://doi: 10.1080/1744666X.2017.1327352
8. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2019; 78: 1151–1159. https://doi: 10.1002/art.40930
9. Zhong W, Jiang Y, Ma H, Wu J, Jiang Z, Zhao L. Elevated levels of CCR6+ T helper 22 cells correlate with skin and renal impairment in systemic lupus erythematosus. Sci Rep 2017; 7. doi:10.1038/s41598-017-13344-w.
10. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. Dtsch Arztebl Int. 2015; 112: 423–432. . https://doi: 10.3238/arztebl.2015.0423
11. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. Ann Rheum Dis 2023; 82: 351–356. https://doi:10.1136/ard-2022-223035
12. Song GG, Lee YH. Association between BLK polymorphisms and susceptibility to SLE. Z Rheumatol 2017; 76: 176–182. https://doi: 10.1007/s00393-016-0072-8
13. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Association between toll-like receptor polymorphisms and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis update. Lupus 2016; 25: 593–601. https://doi: 10.1177/0961203315622823
14. Guo B-R, Rong J-J, Wei Y-H, Zhong W-Y, Li C-S, Liu M et al. Ethnicity-stratified analysis of the association between IL-18 polymorphisms and systemic lupus erythematosus in a European population: a meta-analysis. Arch Dermatol Res 2015; 307: 747–755. https://doi: 10.1007/s00403-015-1580-0
15. Herrera Mora C, Bohorquez Velazco M, Tomalá Haz J. Lupus Eritematoso Sistémico juvenil: características clínicas e inmunológicas en una cohorte ecuatoriana de 71 pacientes, experiencia de un centro. Rev. Med. UCSG 2018; 22: 73–79.
16. Zhu Z, Liang Z, Liany H, Yang C, Wen L, Lin Z et al. Discovery of a novel genetic susceptibility locus on X chromosome for systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther 2015; 17. doi:10.1186/s13075-015-0857-1
17. Jacob CO, Zhu J, Armstrong DL, Yan M, Han J, Zhou XJ et al. Identification of IRAK1 as a risk gene with critical

CC BY NC ND

role in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 6256–6261. https://doi: 10.1073/pnas.0901181106

18. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St.Clair EW, Gilkeson GS. Hormonal and reproductive risk factors for development of systemic lupus erythematosus: Results of a population-based, case–control study. Arthritis Rheum 2002; 46: 1830–1839. https://doi: 10.1002/art.10365

19. Lahita RG. The immunoendocrinology of systemic lupus erythematosus. Clinical Immunology 2016; 172: 98–100. https://doi: 10.1016/j.clim.2016.08.014

20. Miquel CH, Faz-Lopez B, Guéry JC. Influence of X chromosome in sex-biased autoimmune diseases. J Autoimmun. 2023;137:102992. doi: 10.1016/j.jaut.2023.102992..

21. Chan EKL, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PLC et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns 2014–2015. Front Immunol 2015; 6. https://doi:10.3389/fimmu.2015.00412

22. Al-Mughales JA. Anti-Nuclear Antibodies Patterns in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Their Correlation With Other Diagnostic Immunological Parameters. Front Immunol 2022; 13. https://doi:10.3389/fimmu.2022.850759

23. Andrade LEC, Damoiseaux J, Vergani D, Fritzler MJ. Antinuclear antibodies (ANA) as a criterion for classification and diagnosis of systemic autoimmune diseases. J Transl Autoimmun 2022; 5. https://doi:10.1016/j.jtauto.2022.100145.

24. Damoiseaux J, Andrade LE, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibodies 2015: From diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention. Autoimmun Rev 2015; 14: 555–563. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.017

25. Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LEC. 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: 191–200. https://doi: 10.1002/art.30084

26. Arcani R, Bertin D, Bardin N, Mazodier K, Jean R, Suchon P et al. Anti-NuMA antibodies: clinical associations and significance in patients with primary Sjögren's syndrome or systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2021; 60: 4074–4084. https://doi:10.1093/rheumatology/keaa881

27. Cha HJ, Hwang J, Lee LE, Park Y, Song JJ. The significance of cytoplasmic antinuclear antibody patterns in autoimmune liver disease. PLoS One 2021; 16: e0244950. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244950

28. Wang L. Connective tissue diseases in primary biliary cirrhosis: A population-based cohort study. World J Gastroenterol 2013; 19: 5131. https://doi: 10.3748/wjg.v19.i31.5131.

29. Marasini B. Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients. Ann Rheum Dis 2001; 60: 1046–1049. https://doi: 10.1136/ard.60.11.1046

30. Watt FE, James OFW, Jones DEJ. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. QJM 2004; 97: 397–406. https://doi: 10.1093/qjmed/hch078

31. Cheng C, Wang Z, Wang L, Zhao J, Wang Q, Tian X et al. Clinical characteristics and prognosis of concomitant systemic lupus erythematosus and primary biliary cholangitis. Clin Rheumatol 2021; 40: 1819–1826. https://doi: 10.1007/s10067-020-05457-x

32. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, Schoels M, Schneider M, Smolen J, Johnson SR, Daikh D, Dörner T, Aringer M, Bertsias G; Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria Steering Committee. Performance of Antinuclear Antibodies for Classifying Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review and Meta-Regression of Diagnostic Data. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018 Mar;70(3):428-438. doi: 10.1002/acr.23292.

33. Ioannides D, Golden BD, Buyon JP, Bystryn J-C, Perelman RO. Expression of SS-A/Ro and SS-B/La Antigens in Skin Biopsy Specimens of Patients With Photosensitive Forms of Lupus Erythematosus for Joint Diseases (Drs

QhaliKay
Revista de Ciencias de la Salud
ISSN 2588-0608

Golden and Buyon) and the. 2000. https://doi: 10.1001/archderm.136.3.340

34. Röber N, Dellavance A, Ingénito F, Reimer ML, Carballo OG, Conrad K et al. Strong Association of the Myriad Discrete Speckled Nuclear Pattern With Anti-SS-A/Ro60 Antibodies: Consensus Experience of Four International Expert Centers. Front Immunol 2021; 12. https://doi:10.3389/fimmu.2021.730102

35. Nakano M, Ohuchi Y, Hasegawa H, Kuroda T, Ito S, Gejyo F. Clinical significance of anticentromere antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2000; 27: 1403–7

36. Nanda R, Gupta P, Patel S, Shah S, Mohapatra E. Uncommon antinuclear antibody patterns as diagnostic indicators. Clin Biochem 2021; 90: 28–33 https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2021.01.008

37. Al-Jabri AA, Al-Gahdani AK, Al-Shuaili I. High frequency of Smith autoantibodies in Omani patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int 2009; 30: 51–56

38. Satoh M, Fritzler MJ, Chan EKL. Antihistone and Antispliceosome Antibodies. In: Systemic Lupus Erythematosus. Elsevier, 2016, pp 213–221. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801917-7.00025-5

39. Mahler M, Kim G, Roup F, Bentow C, Fabien N, Goncalves D et al. Evaluation of a novel particle-based multi-analyte technology for the detection of anti-fibrillarin antibodies. Immunol Res 2021; 69: 239–248. https://doi: 10.1007/s12026-021-09197-1

40. Cavazzana I, Vojinovic T, Airo' P, Fredi M, Ceribelli A, Pedretti E et al. Systemic Sclerosis-Specific Antibodies: Novel and Classical Biomarkers. Clin Rev Allergy Immunol 2023; 64: 412–430. https://doi.org/10.1007/s12016-022-08946-w

Contribución de los autores

Conceptualización: Graciela Uzcanga Urbina.

Curación de datos: Jessica Santos Loor

Análisis formal: Jessica Santos Loor, Graciela Uzcanga Urbina.

Adquisición de fondos: No procede

Investigación: Jessica Santos Loor, Graciela Uzcanga Urbina.

Metodología: Jessica Santos Loor, Graciela Uzcanga Urbina.

Administración del proyecto: No procede

Recursos: No procede

Software: No procede

Supervisión: Graciela Uzcanga Urbina

Validación: No procede

Visualización: Graciela Uzcanga Urbina, Jessica Santos Loor

Redacción del borrador original: Graciela Uzcanga Urbina

Redacción, revisión y edición: Graciela Uzcanga Urbina, Jessica Santos Loor

CC BY NC ND