

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

Anticuerpos antinucleares. Conceptos básicos. Relación con las manifestaciones clínicas

Antinuclear antibodies. Basic concepts. Relationship with clinical manifestations

Marcelo Label¹, Gabriela Bendjua¹, Sabrina Merenzon¹, Andrés Label² y Julián Reigosa³

RESUMEN

La detección de autoanticuerpos en las enfermedades reumatológicas autoinmunes sistémicas denominadas colagenopatías es de gran valor para apoyar el diagnóstico clínico, y en ocasiones permite detectar y clasificar subtipos. Los actuales trabajos buscan la posibilidad de utilizar biomarcadores de las distintas enfermedades como predictores de la evolución clínica. Por ejemplo, intentan integrar marcadores clásicos de activación, como el componente 3 del complemento (C3) con autoanticuerpos como los anti-dsDNA o los anti-Sm en el lupus eritematoso sistémico. La técnica de inmunofluorescencia indirecta sobre las células HEp-2 es la más utilizada como tamizaje. Detecta la presencia de au-

toanticuerpos, brinda una idea de su cantidad al titularla y además el patrón en ocasiones permite inferir cuál es el antígeno blanco que luego debe corroborarse con otras técnicas. En esta revisión describimos la nueva taxonomía propuesta por un conjunto de expertos en 2014 y actualizada en septiembre 2021 enfatizando el correlato clínico y la utilidad de los principales anticuerpos anticelulares. El objetivo es comunicar los conceptos actuales con esquemas y tablas que puedan resultar útiles para los profesionales en su práctica.

Palabras clave: anticuerpos antinucleares, autoanticuerpos, enfermedades autoinmunes.

Dermatol. Argent. 2024; 30(3): 102-111

ABSTRACT

The detection of autoantibodies in systemic autoimmune rheumatic diseases, known as collagenopathies, holds significant value in supporting clinical diagnosis and sometimes facilitates the identification and classification of subtypes. Ongoing research endeavors aim to explore the potential of using biomarkers from different diseases as predictors of clinical progression. These studies seek to integrate classic activation markers, such as complement component 3 (C3), with autoantibodies like anti-dsDNA or anti-Sm.

The indirect immunofluorescence technique on HEp-2 cells is the most commonly used for initial screening. It enables the detection of au-

toantibodies, provides insight into their quantity through titration, and sometimes the pattern allows us to infer the antigenic target, which should be confirmed with other techniques.

In this review, we describe the new taxonomy proposed by a group of experts in 2014, updated in September 2021, with an emphasis on clinical correlations and the significance of major anticellular antibodies. The purpose of this review is to convey current concepts, using diagrams and tables that may prove helpful to physicians in their practice.

Key words: antinuclear antibodies, autoantibodies, autoimmune diseases.

Dermatol. Argent. 2024; 30(3): 102-111

¹ Servicio de Dermatología, Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Servicio de Dermatología, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Bioquímico, Laboratorio de Análisis Clínicos Dra. Roquel, especializado en estudios inmunológicos, Villa Martelli, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor Marcelo Label

Email: marcelo.label@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 2/6/2024

Fecha de trabajo aceptado: 16/10/2024

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos (Acs) antinucleares (ANA) son un amplio grupo de autoanticuerpos que reconocen componentes autólogos tanto del núcleo celular como del citoplasma, es por eso que algunos autores emplean la denominación de Acs anticelulares (AC)¹. En la actualidad, si bien se han desarrollado nuevos métodos de detección, la inmunofluorescencia indirecta (IFI) sigue siendo el estándar de oro para el escrutinio de los ANA² (Figuras 1 y 2)^{3,4}. Se pueden emplear técnicas que difieren en su sensibilidad, especificidad, complejidad y costo. Las mismas son: IFI, enzimoimmunoensayo (ELISA), precipitación en geles de agarosa (inmuno-difusión), contrainmunolectroforesis, *immunoblotting* y radioinmunoensayo (técnica de Farr). La IFI y los ELISA son las técnicas más utilizadas.

Sustratos

Para determinar la existencia de autoanticuerpos se emplearon diversos sustratos. Actualmente se dispone de células de carcinoma epidermoide laríngeo humano (HEp-2)⁵. Estas fueron elegidas porque tienen núcleos y nucléolos más grandes que cualquier célula epitelial normal y se disponen en monocapa sin matriz extracelular, distinto a los cortes de tejidos que se empleaban antes, lo que mejora la visualización. En la IFI los antígenos (Ags) están en forma nativa por lo que poseen una alta sensibilidad y como las células HEp-2 provienen de células humanas, también se incrementa la especificidad⁶ (Figuras 1 y 2).

La IFI es el único ensayo, entre todos los que se han

comercializado, que emplea un sustrato con una gran diversidad de Ags, ubicados en el sitio celular de origen⁷. Adicionalmente, como algunas células están en división, pueden detectar Acs contra Ags que dependen del ciclo celular (AC24 a AC28) como anti-huso mitótico (NuMa). Las células HEp-2000 son una línea de células transfectadas para aumentar la expresión del Ag-Ro/SSA de 60 kD, lo que permite agilizar la detección del mismo⁸. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la detección de ANA mediante IFI es un tamizaje que, tras ser positivo, requiere otra técnica que determine cuál es el blanco antigénico (aumentando así su especificidad). Las más utilizadas actualmente son: IFI con *Crithidia lucilliae* (CLIF) como sustrato (Figura 3), ELISA (Figura 4) e inmunoprecipitación (Figura 1). CLIF es la más específica (97,2%), pero con la menor sensibilidad (33,6%). Como *C. lucilliae* pertenece a la familia de los protozoos *Trypanosomatidae*, que incluye patógenos como *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania spp.*, se considera que las imágenes atípicas en la técnica CLIF pueden deberse a reacciones cruzadas⁹. Por lo tanto, cuando sucede, se sugiere investigar dichas patologías con estudios clínicos y serológicos.

La prueba por ELISA presenta una sensibilidad intermedia (55,8%) con la menor especificidad (92,5%), ya que detecta Acs anti-ADN doble cadena (dsADN) de baja avididad que también se observan en pacientes que no padecen lupus eritematoso sistémico (LES). Por su parte, la inmunoprecipitación tiene la mayor sensibilidad (hasta 85%) y una especificidad relativamente comparable a la de CLIF (96,7%)¹⁰.

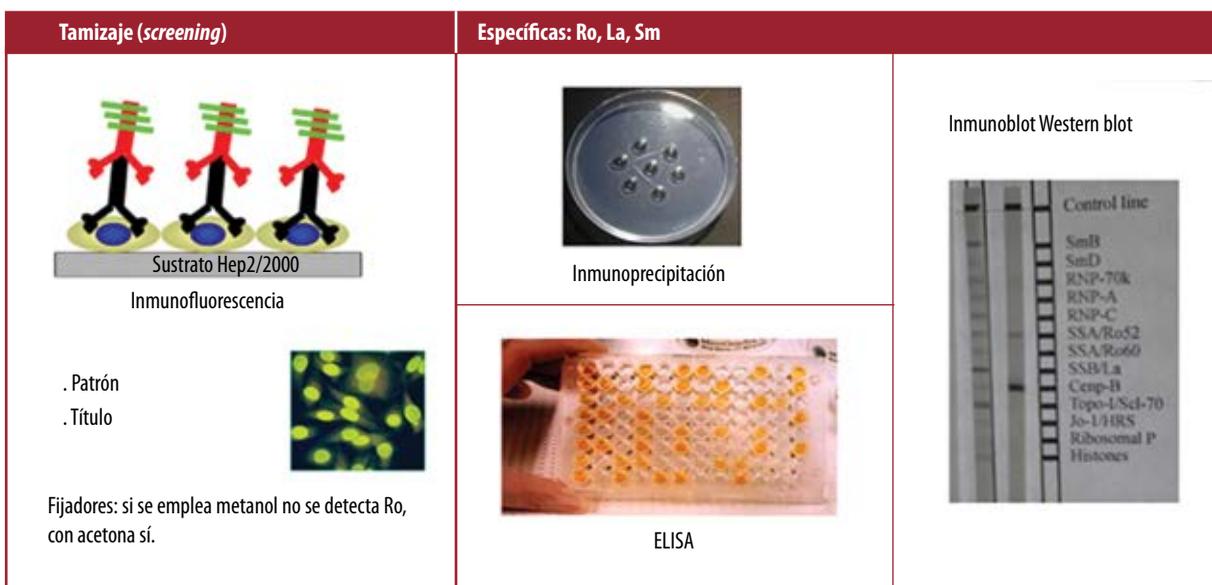


FIGURA 1: Técnicas empleadas para detectar anticuerpos antinucleares.

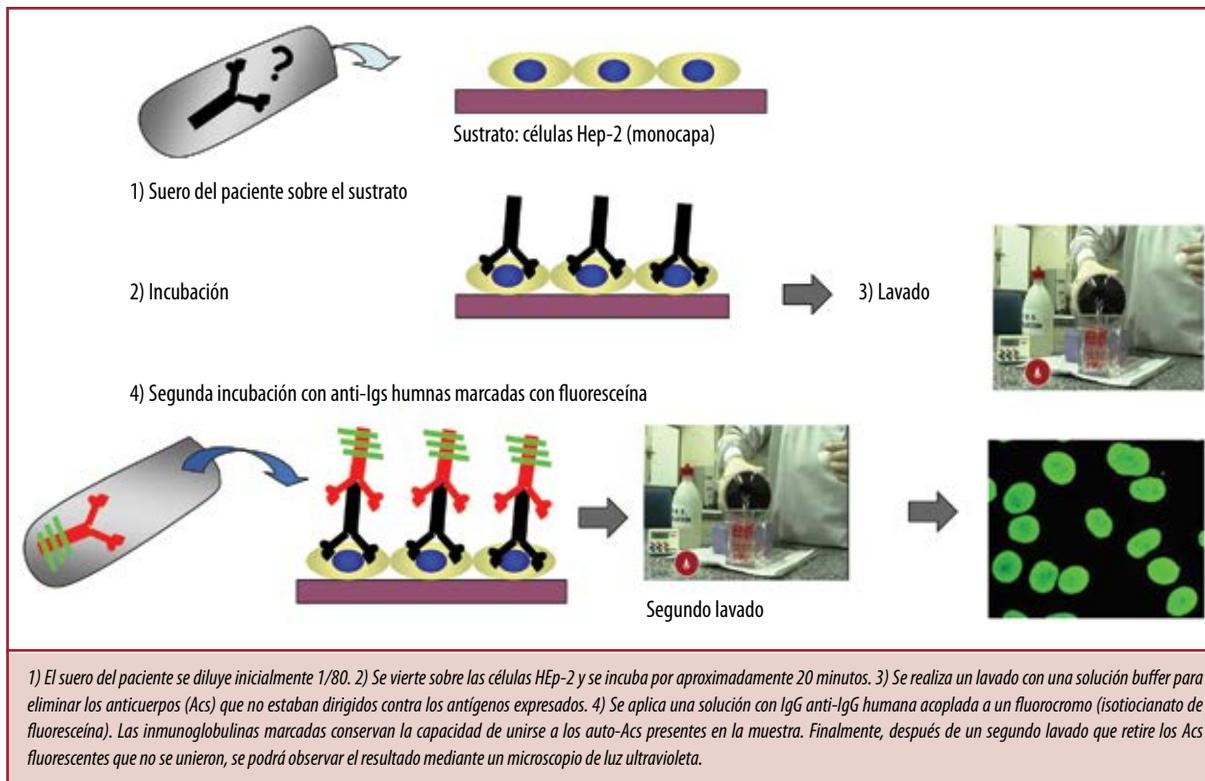


FIGURA 2: Técnica de inmunofluorescencia indirecta para detectar anticuerpos antinucleares ANA³⁴.

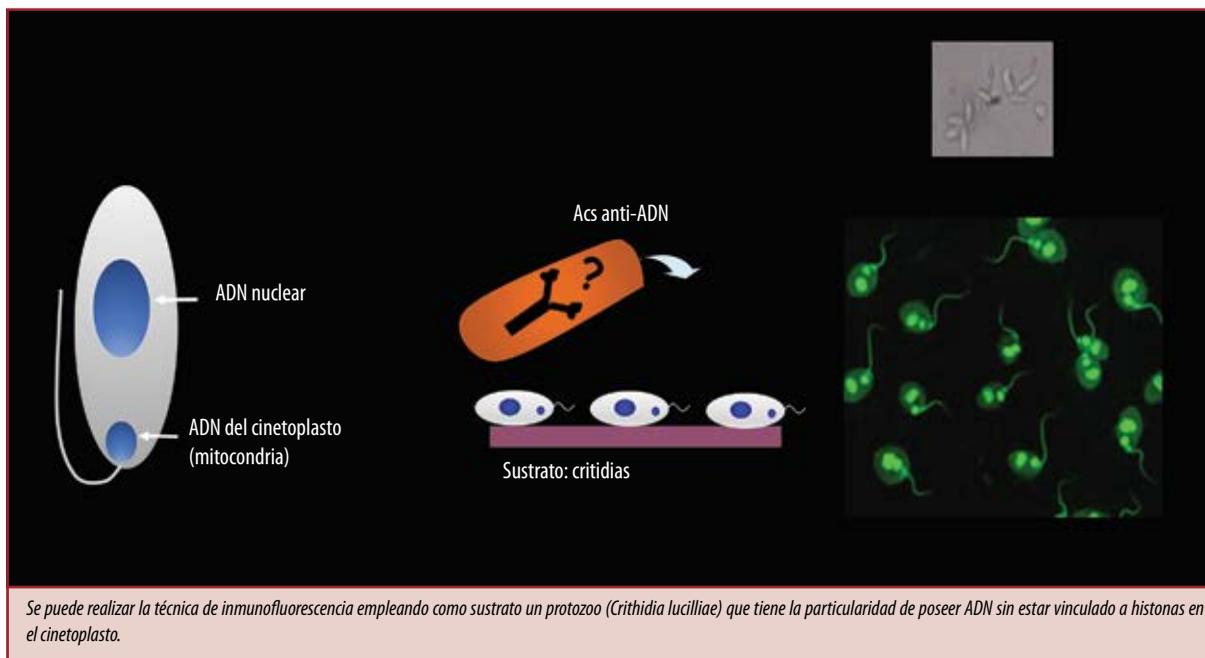


FIGURA 3: Inmunofluorescencia indirecta con *Crithidia lucilliae* como sustrato.

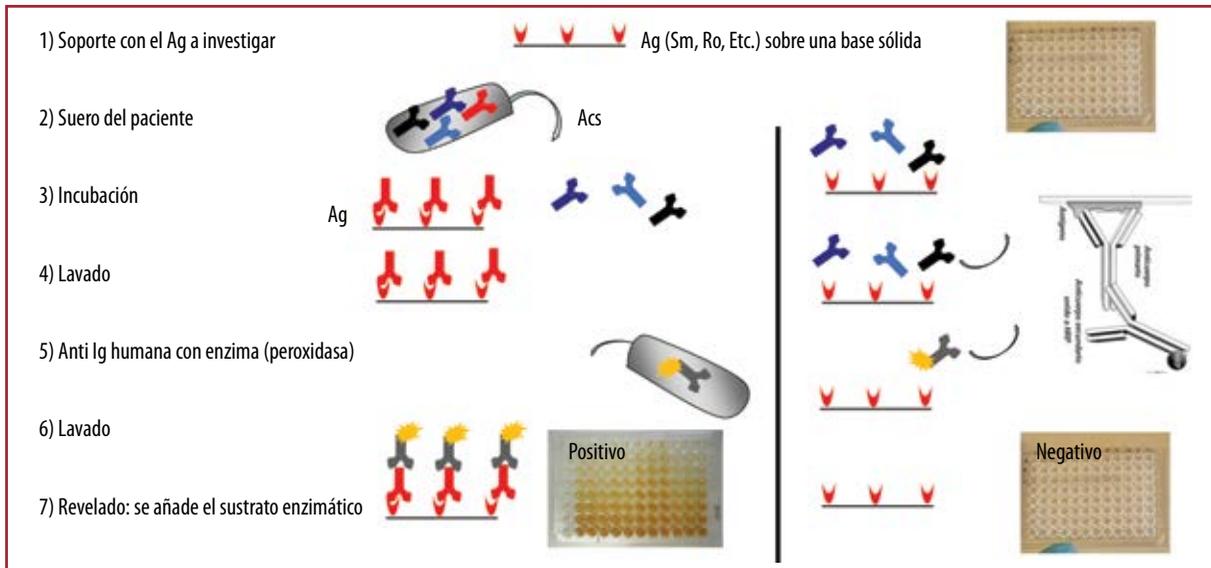


FIGURA 4: Técnica de enzimo inmunoensayo (ELISA).

Título

Es el método que se emplea para cuantificar la cantidad de Acs presentes en el suero y considerar si es significativa o no. Se parte de una dilución inicial (1:80) y luego se efectúan diluciones dobles seriadas (1:160, 1:320), y así sucesivamente¹¹. El título está dado por la mayor dilución que proporciona fluorescencia específica apreciable y que se relaciona con la concentración de Acs presentes en el suero. Esta determinación semicuantitativa es fundamental ya que los ANA pueden ser detectados también en personas que no manifiestan enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), pero a bajos títulos que varían acorde a la edad, sexo, ubicación geográfica y etnia¹².

Como los ANA pueden presentarse en diversas enfermedades infecciosas, inflamatorias y neoplásicas, excepto los anti-ADN y anti-Sm que son exclusivos de las ERAS, en diversos estudios se observó que los adultos sanos presentan un porcentaje de positividad que disminuye acorde a la dilución (Tabla 1)¹³. Por ende, se consideran como negativos los títulos inferiores a 1:80 y como positividad alta aquellos títulos iguales o superiores a 1:160¹⁴. Los ANA aparecen en las diferentes ERAS con distintos porcentajes en su frecuencia, patrones y en sus títulos significativos. Los criterios actuales para la clasificación de los pacientes con LES se establecieron en el consenso de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) y el *American College of Rheumatology* (ACR)¹⁵. El criterio de entrada para considerarlo significativo es un título de ANA $\geq 1:80$.

Pero debemos considerar que EULAR/ACR¹⁵ diseñaron estos criterios para unificar la clasificación del LES en los estudios clínicos, no como criterios para el

diagnóstico ni para la toma de decisiones terapéuticas. En la práctica diaria no se debería excluir a pacientes que no cumplen estrictamente con estos criterios (esto incluye a pacientes ANA negativos) pues estos pueden detectarse a títulos significativos con la evolución de la enfermedad. Es importante destacar que cuando se tiene una determinación de ANA negativa y el paciente tiene manifestaciones clínicas de ERAS, se puede pasar al segundo nivel de detección de Acs por ELISA o electroinmunotransferencia (EIT), ya que estas técnicas aumentan la sensibilidad y la especificidad. Posiblemente este subgrupo de pacientes exprese niveles más bajos de citocinas y responda con menor eficacia al tratamiento inmunomodulador.

La frecuencia de estos casos puede variar en diferentes poblaciones y debería ocupar un lugar destacado en la agenda científica para futuras investigaciones y conducir a un criterio de ingreso alternativo para este subgrupo^{15,16}. Por el momento, seguimos pensando que es aceptable excluir a los pacientes ANA negativos de los ensayos clínicos, pero el diagnóstico de LES es competencia de un médico capacitado que evalúe al paciente en forma individualizada.

Si bien no hay un consenso en pacientes menores de 16 años, para varios autores en esta población un título de 1:40 es significativo. La frecuencia de ANA positivos se incrementa con la edad, sobre todo en mujeres. Un 38% de los adultos mayores presenta ANA positivos, generalmente con títulos bajos. También se ha descrito la presencia de ANA con un título $\geq 1:40$ en familiares de pacientes con ERAS (25-35% de los casos)¹⁷. En este sentido, hay que tener en

consideración estas situaciones en aquellos casos de pacientes con ANA positivos fuera de un contexto clínico determinado. En las últimas décadas, varios estudios informaron que podrían detectarse ANA años antes del inicio clínico de la enfermedad y se ha demostrado la relevancia de estos Acs como predictores de autoinmunidad¹⁸. Los títulos ANA pueden persistir con el tiempo en el 91% de los pacientes, incluso aunque cedan los síntomas clínicos de la enfermedad. En las pruebas repetidas, un resultado previamente negativo solo cambia a uno positivo ($\geq 1:80$) aproximadamente en el 1% de los casos, por lo tanto, reiterar el análisis sin una manifestación clínica clara, no se justifica¹⁹.

Título	Frecuencia
1:40	20 a 30%
1:80	10 a 20%
1:160	5%
1:320	3%

TABLA 1: Relación entre el título y la frecuencia de resultados positivos en personas adultas que no presentan signo sintomatología de enfermedades autoinmunes del tejido conectivo (población normal). Existen variaciones regionales, por etnias, sexo y edad¹³.

Técnica de IFI. Patrones

Patrón es la denominación de las diferentes imágenes que se observan en la IFI y permite guiar la interpretación clínica de la prueba y la conducta a seguir. El mismo refleja la distribución topográfica del blanco antigénico. Suele suceder que en los sueros de los pacientes existe una mezcla de diferentes ANA y, según su título relativo, se puede observar más de un patrón. Por ejemplo, un suero se puede caracterizar como homogéneo en la dilución 1:640 y moteado en 1:2.560. Como los kits de IFI pueden diferir en las características relacionadas con la línea celular, las condiciones de fijación y las propiedades de los reactivos anti-IgG, los resultados pueden variar en diferentes laboratorios. Una nueva taxonomía de los patrones se propuso durante el *International Consensus on ANA patterns* (ICAP) en 2014. A cada patrón se le asignó un código alfanumérico de AC1 a AC28²⁰. Luego se agregó el patrón AC29 y en 2021 nuevamente hubo modificaciones^{21,22}.

Los patrones que tienen relevancia clínica en dermatología, sus blancos antigénicos y su utilidad como biomarcadores se resumen en la Tabla 2, y se ilustran en las Figura 5 y 6^{23,24}.

AC	Patrón de fluorescencia		Antígeno	Relevancia clínica
1	Nuclear	Homogéneo	ADN doble cadena (dsDNA)	LES idiopático
			ADN/histonas (nucleosoma)	LES por drogas, hepatitis autoinmune y artritis idiopática juvenil
3		Centrómero	CENP-A, CENP-B	ISSc, CBP
4		Granular fino	SS-A/Ro, SS-B/La, Mi-2, TIF1, Ku	LES, LE neonatal, LECSA, SS, DM
5		Granular grueso	U1RNP, Sm, RNA Pol III	EMTC, LES, SSc, SSc-PM
6		Gránulos nucleares múltiples	Sp-100	PM, CBP, DM
29		Topo I	DNA-topoisomerasa-I	SSc formas agresivas y particularmente la difusa
8	Nucleolar	Homogéneo	PM/Scl-75, PM/Scl100, Th/To, B23/nucleofosmina, nucleolina, No55/SC65	SSc, SSc/PM, otras ERAS
9		Grumoso	Fibrilarina /U3 RNP	SSc limitada
10		Granular	ARN polimerasa I, (NOR-90)	SSc, fenómeno de Raynaud, SJS y cáncer
11	Membrana nuclear	Lisa	Láminas (A, B, C) y LAP-2	Morfea linear, LES, SJS, SAF, ERAS
12		Granular	Complejo de proteínas de los poros nucleares. P. ej., gp210	CBP, otras enfermedades autoinmunes del hígado, ERAS
13	Nuclear pleomórfico, tipo PCNA		PCNA	LES, SSc, MII, AR, HVC
14	CENP-F		Proteína del centrómero F	Neoplasias (mama, pulmón, colon, etc.) y enfermedades inflamatorias (enfermedad de Crohn, enfermedades autoinmunes del hígado, etc.)
19		Granular fino denso	Proteína P ribosomal (PL-7, PL-12)	MIl especialmente en síndrome antisintetasa, PM/DM, LES, LES neuropsiquiátrico
20		Granular fino	Jo-1/histidil ARN t sintetasa	MIl, síndrome antisintetasa
21		Reticular /AAM	Complejo de la PDH-E2	CBP, SSc
22	Citoplasmáticos	Granular polar/ parecido a aparato de Golgi	Giantina/macrogolgina, golgin-95/GM130,	SJS, LES, AR, EMTC, ataxia cerebelar idiopática, raro en la población general
26		Parecido a NuMA	NuMA	LES, EITC, ISSc, SJS y AR

ADN: ácido desoxirribonucleico; CENP-A CENP-B: proteínas del centrómero; ERAS: enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas; LES: lupus eritematoso sistémico; LECSA: lupus eritematoso subagudo; SSc: esclerosis sistémica; ISSc: esclerosis sistémica cutánea limitada; dSSc: esclerosis sistémica cutánea difusa; CBP: colangitis biliar primaria; DM: dermatomiositis; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; PM: polimiositis; Fibrilarina/U3 RNP: ácido desoxirribonucleico polimerasas III; SJS: síndrome de Sjögren; HAI: hepatitis autoinmune; SAF: síndrome antifosfolipídico; PCNA: antígeno nuclear de células proliferativas; MIl: miopatías inflamatorias; HVC: hepatitis por virus C; NuMA: aparato mitótico nuclear.

TABLA 2: Anticuerpos antinucleares. Nomenclatura del ICAP de patrones de fluorescencia, relación con el antígeno y las enfermedades asociadas con relevancia clínica dermatológica²³.

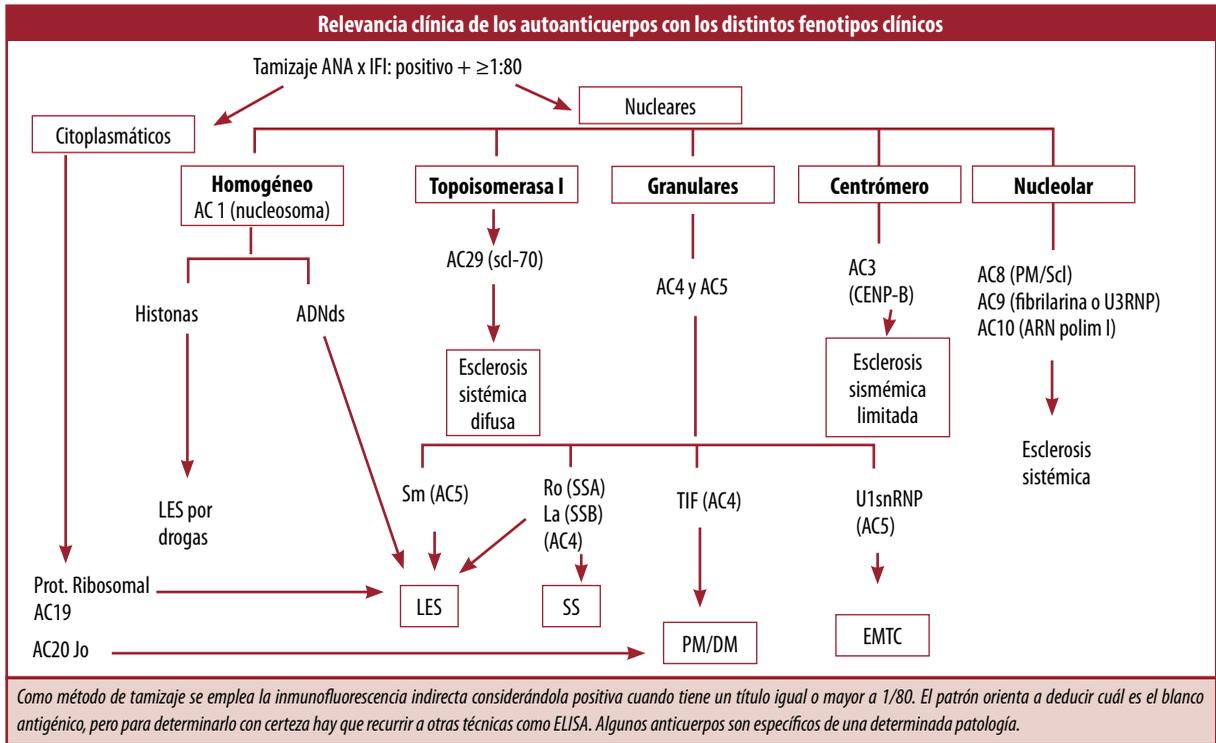


FIGURA 5: Cascada diagnóstica que relaciona los patrones de los anticuerpos antinucleares con los antígenos y los subgrupos de enfermedades reumáticas autoinmunes.

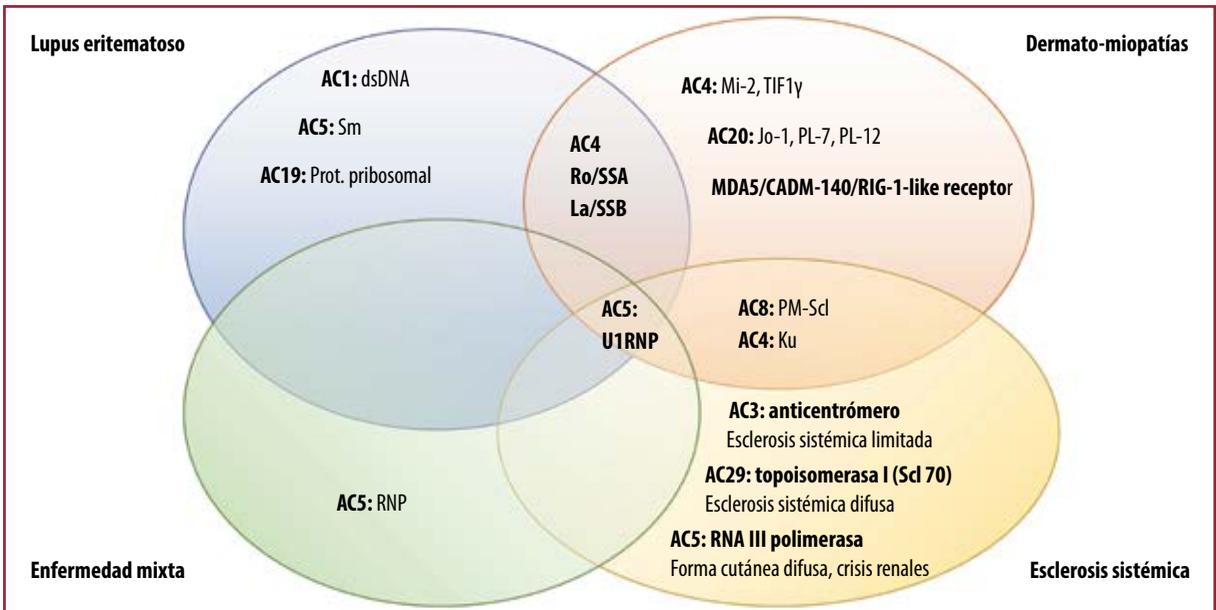


FIGURA 6: Representación gráfica de los diferentes autoanticuerpos con los fenotipos clínicos empleando un diagrama de Venn, como en los ejercicios de conjuntos²⁴.

Características de los patrones

AC1 nuclear homogéneo

Es uno de los patrones más frecuentes y se observa cuando los autoanticuerpos tienen como blanco antigénico componentes distribuidos uniformemente en la cromatina, y pueden ser Acs antihistonas o Acs contra el ADN. Los Acs antihistonas pueden ser inducidos por fármacos y se detectan en los pacientes con lupus

eritematoso inducido por fármacos (LEIF, Tabla 3)²⁵. Las manifestaciones clínicas en el LEIF son predominantemente musculoesqueléticas (artritis, artralgiyas y mialgiyas) y serositis (pleuritis y pericarditis), en tanto que las manifestaciones dermatológicas son nulas o escasas (25%), a diferencia del LES idiopático (70%).

Acs anti-dsDNA

Son característicos del LES idiopático (especificidad 95%) detectándose en el 60-70% de los pacientes (sensibilidad)¹⁵. La utilidad clínica del anti-dsDNA se fundamenta en el apoyo diagnóstico frente a la sospecha de LES, como método de seguimiento o como marcador de futuras recaídas. Otro aspecto a tener en cuenta dentro de la utilidad clínica de estos Acs es que pueden estar presentes hasta 2 años antes o más de las primeras manifestaciones clínicas. Además, tienen una alta asociación con la actividad de la enfermedad, especialmente con la nefritis lúpica, y el compromiso hepático y neurológico²⁶.

AC3 nuclear centromérico (ACA)

Generalmente están presentes en pacientes con esclerosis sistémica (SSc). Los porcentajes varían en diferentes trabajos del 35% al 96% en la variante cutánea limitada (lSSc) y menos del 10% en los pacientes con la variante cutánea difusa (dSSc)²⁷, y 31% en el fenómeno de Raynaud idiopático. También se detectan en un subconjunto de pacientes con colangitis biliar primaria (CBP) que luego desarrollan SSc²⁸ y en tiroiditis de Hashimoto. Se consideran Acs “protectores” contra las crisis renales de la lSSc²⁹. En combinación con el fenómeno de Raynaud, este patrón es pronóstico de la aparición de la lSSc. Los títulos elevados de ACA se asocian con un mayor riesgo de enfermedad vascular oclusiva periférica y podría ser un predictor de pérdida isquémica digital. Estos Acs pueden tener un papel patogénico directo en la lesión del endotelio vascular³⁰. El acrónimo RACAND (*Raynaud, anticentromere, necrosis digits*) se acuñó en el año 2000²⁷ para pacientes con fenómeno de Raynaud, ACA y necrosis digital en ausencia de esclerodactilia y fibrosis de órganos³¹.

AC4 nuclear granular fino

Este patrón se observa cuando los pacientes tienen Acs dirigidos contra los Ags SS-A/Ro, SS-B/La, Mi-2, TIF1 y Ku. Los Acs contra Ro/SSA forman parte de los criterios de clasificación para el síndrome de Sjögren (SjS). Los anticuerpos contra Mi-2 y TIF1Y se asocian a dermatomiositis (DM); estos últimos, aunque se encuentran con escasa frecuencia, están fuertemente asociados con malignidad en adultos mayores. Los Acs anti-Ku se detectan en síndromes de superposición SSc/polimiositis (PM). El Ag Ro/SSA contiene dos isoformas: una de 60 kD y otra de 52 kD. El Ag Ro52+ se correlaciona con la inflamación en enfermedades como el SjS primario³².

Los Acs anti-Ro52+ Ro60- no son específicos de una enfermedad autoinmune. Se puede detectar en SjS, SSc, hepatopatías y miositis, pero también en neoplasias y enfermedades que no presentan un mecanismo autoinmunitario. Los Acs anti-Ro60+ están relacionados con el LES. Aunque la reactividad simultánea tanto contra la molécula de 60 como la de 52 es el hallazgo de Acs más frecuente, el LES es la enfermedad que muestra la mayor prevalencia de anti-Ro60+ aislado. Estos Acs también se encuentran asociados a lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA) y lupus neonatal ya que se han encontrado positivos hasta en el 100% de las madres que presenta esta complicación. En los neonatos se asocia a bloqueo auriculoventricular congénito (2-3% de los casos), por lo que es recomendable que a las pacientes con enfermedades autoinmunes en el embarazo se les realice este estudio. Hay drogas que inducen Acs anti-Ro y manifestaciones de LECSA (Tabla 3). Los Acs anti-Ro se asocian frecuentemente a Acs anti-La generados por una respuesta inmune con dispersión del epítopo. En cambio, este último no se detecta en ausencia de anti-Ro.

AC5 nuclear moteado grueso

Esta imagen aparece cuando el suero posee Acs contra Sm, U1RNP y RNA Pol II. Los Acs anti-Sm son considerados marcadores de LES y parten de los criterios diagnósticos con una especificidad cercana al 97%, pero solo se detectan en el 20-30% por lo que su ausencia no descarta la misma (baja sensibilidad). Son más frecuentes en el sexo masculino y en menores de 50 años³³. Se detectan títulos más altos cuando el paciente tiene nefritis. Estudios más recientes lo relacionan también con la actividad de la enfermedad³⁴, y lo asocian con artritis, daño renal, úlceras orales y anomalías hematológicas. Se suelen detectar en pacientes que no presentan Acs anti-dsADN, pero no son excluyentes; los pacientes con LES pueden presentar ambos Acs. Los Acs anti-U1RNP a altos títulos son característicos de la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), siendo uno de sus criterios diagnóstico (incluso cuando se toma una biopsia de piel de un paciente con EMTC y se realiza IFD se puede observar una tinción moteada del núcleo). Se ha encontrado asociación de estos Acs con el síndrome de Raynaud, edema en los dedos de las manos, leucopenia, disfunción esofágica y menor afectación cutánea y renal, aunque con riesgo de hipertensión pulmonar.

AC8 nucleolar homogéneo

Este patrón se observa en pacientes que tienen Acs anti: PM/Scl75, PM/Scl100, Th/To, B23/ nucleofosmina, nucleolina y No55/SC65. Se presenta más frecuentemente en la SSc con formas cutáneas limitadas (sensibilidad 20%), pero con afectación sistémica importante, incluyendo fibrosis pulmonar severa con hipertensión arterial secundaria y crisis renales; se asocia por lo tanto a peor pronóstico. Los Acs anti-PM-Scl están presentes en el 50-70% de los pacientes con síndromes de solapamiento de SSc y PM/DM, y son exclusivos de los caucásicos. Las características clínicas más comúnmente asociadas son el fenómeno de Raynaud, la enfermedad intersticial del pulmón y la artritis. Además, estos pacientes pueden presentar hipomotilidad esofágica. El pronóstico es relativamente bueno por la afectación leve o moderada de los órganos internos y la buena respuesta a los corticoides. La esclerosis juvenil con Ac anti-PM-Scl es el hallazgo más común en la infancia y tiene un curso relativamente benigno.

AC9 nucleolar grumoso

Se encuentra en pacientes con Acs anti-U3RNP que suelen presentar SSc con hipertensión pulmonar, afectación del intestino delgado, afectación muscular severa y un peor pronóstico. En pacientes con fenómeno de Raynaud es un indicador del potencial desarrollo de SSc.

AC10 nucleolar granular

Se detecta cuando el paciente expresa Acs anti-ARN polimerasa I (NOR-90). Los Acs anti-ARNP

I y III normalmente coexisten, y esta combinación es altamente específica de la SSc. Se correlaciona con compromiso cutáneo difuso y crisis renales. La supervivencia es mayor que en el grupo de pacientes con Acs anti-U3RNP (AC9) por la ausencia de fibrosis pulmonar y la buena respuesta al tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

AC19 citoplasmático granular fino denso

Se observa en pacientes con Acs anti-P-ribosomales que son altamente específicos para el diagnóstico de LES, pero poco sensibles (10-20% de los pacientes), incluyendo un subgrupo de pacientes con anti-dsDNA negativos. En un estudio multicéntrico realizado en Argentina se confirmó su mayor incidencia en personas jóvenes³⁵. También se puede encontrar en un bajo porcentaje de la población normal. Su aparición aislada es rara; por lo general aparece asociado a anti-dsDNA, anti-Sm y Acs antifosfolípidicos. Se relaciona con eritema malar, úlcera oral, fotosensibilidad, y potencialmente con alteraciones psiquiátricas lúpicas que incluyen psicosis, aunque esto es discutido por algunos autores. También se ha reportado una relación con la nefritis lúpica, especialmente cuando se encuentra positivo junto con los Acs anti-dsDNA y en pacientes que tienen un inicio de la enfermedad a edades tempranas. Diversos síntomas del sistema nervioso central en pacientes con LES (como convulsiones, psicosis y accidentes cerebrovasculares) se asocian con Acs antifosfolípidos, Acs anti-ribosomales, Acs contra el receptor anti-N-metil-D-aspartato (NMDA) y Acs de células anti-endotheliales³⁶.

Blanco antigénico	Fármaco	Manifestación clínica
Histonas	Procainamida, hidralazina, isoniazida, clorpromacina, fenitoína, quinidina y metildopa	LEIF con clínica musculoesquelética predominante
dsDNA	Minociclina y los anti-TNF (infliximab <etanercept <adalimumab). TAILS	Sin clínica relevante
Ro	Terbinafina, griseofulvina, hidroclorotiazida, diltiazem y taxanos	LECSA

dsDNA: DNA doble cadena; LEIF: lupus eritematoso sistémico inducido por drogas; TAILS: TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome; LECSA: lupus eritematoso cutáneo subagudo.

TABLA 3: Fármacos que inducen ANA²⁵.

CONCLUSIONES

En algunos casos los Acs son específicos de una entidad como los anti-Sm y anti-dsDNA para el LES, pero en otros se pueden detectar en diferentes entidades como los anti-Ro y anti-U1RNP. Los ANA en ocasiones son biomarcadores de la evolución clínica, como los Acs anti-dsDNA, anti-U1RNP, anti-Sm y anti-ribosomales (AC19) que son más propensos al LES con daño renal. Para evaluar correctamente el significado del hallazgo de ANA por IFI son relevan-

tes el título y el patrón ya que guiarán hacia el tipo probable de Ac, y luego se solicitarán otras pruebas que permitirán determinar su especificidad antigénica. Los estudios no solo deben ser dirigidos por una correcta historia clínica, sino que deben ser interpretados según la población en estudio. También es importante consignar la medicación que recibe el paciente dado que hay fármacos que estimulan la síntesis de ANA.

BIBLIOGRAFÍA

- Alarcón-Torres I, González-Rodríguez C, Jiménez-Jiménez J, Fernández-Suárez A, et al. Actualización en el manejo de los anticuerpos antinucleares en las enfermedades autoinmunes sistémicas (Recomendación 2014). *Documentos de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular* 2014;73-84.
- Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:17-23.
- Label M. Técnicas de inmunofluorescencia directa e indirecta aplicadas a la dermatología. Tesis de Doctorado realizada en el Hospital José María Ramos Mejía y presentada en la Facultad de Medicina de la UBA, 1989.
- Gutiérrez, V, Romero MC, Felipe OJ, Santos AM, et al. Capacidad de las células Hep-2, Hep-2000® inmunofluorescencia y Hep-2000® Colorzyme, en la determinación de ANAs y SSA/Ro en la evaluación inicial en pacientes con enfermedad del tejido conectivo no diferenciada. *Rev Colomb Reumatol*. 2007;14:11-22.
- Sack U, Conrad K, Csernok E, Frank I, et al. Autoantibody detection using indirect immunofluorescence on HEp-2 cells. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1173:166-173.
- Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, et al. 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.
- Bonilla E, Francis L, Allam F, Ogrinc M, et al. Immunofluorescence microscopy is superior to fluorescent beads for detection of antinuclear antibody reactivity in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Immunol*. 2007;124:18-21.
- Bossuyt X, Luyckx A. Antibodies to extractable nuclear antigens in antinuclear antibody-negative samples. *Clin Chem*. 2005;51:2426-2427.
- Griemberg G, Ferrarotti NF, Svibel G, Ravelli MR, et al. Inmunofluorescencia con *Crithidia luciliae* para la detección de anticuerpos anti-ADN. Imágenes atípicas y su relación con enfermedad de Chagas y leishmaniosis. *Medicina (B Aires)*. 2006;66:3-8.
- Wasmuth JC, Grün B, Terjung B, Homrighausen A, et al. ROC analysis comparison of three assays for the detection of antibodies against double-stranded DNA in serum for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Clin Chem*. 2004;50:2169-2171.
- Carballo O, Ingénito F, Ginaca A, Carabajal P, et al. Primer Consenso Argentino para la estandarización de la determinación de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta HEp-2. *Acta Bio Clin Latinoam*. 2012;46:3-13.
- Grygiel-Górniak B, Rogacka N, Puszczewicz M. Antinuclear antibodies in healthy people and non-rheumatic diseases diagnostic and clinical implications. *Reumatol*. 2018;56:243-248.
- 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;15:325-329.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677-2686.
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks 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.
- Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, Neogi T, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res*. 2015;67:891-897.
- Pérez D, Gilburd B, Cabrera-Marante O, Martínez-Flores JA, et al. Predictive autoimmunity using autoantibodies: screening for anti-nuclear antibodies. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56:1771-1777.
- Harel M, Shoenfeld Y. Predicting and preventing autoimmunity, myth or reality? *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1069:322-345.
- Man A, Shojania K, Phoon C, Pal J, et al. An evaluation of autoimmune antibody testing patterns in a Canadian health region and an evaluation of a laboratory algorithm aimed at reducing unnecessary testing. *Clin Rheumatol*. 2013;32:601-608.
- Chan EK, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, et al. Report of the first international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014-2015. *Front Immunol*. 2015;6:412.
- Chan EKL, von Mühlen CA, Fritzler MJ, Damoiseaux J, et al. ICAP Committee. The International Consensus on ANA Patterns (ICAP) in 2021-The 6th Workshop and Current Perspectives. *J Appl Lab Med*. 2022;7:322-330.
- Patrones de ANA en Hep-2. Consenso internacional (ICAP) 2021. Disponible en: <https://www.anapatterns.org/trees-2021.php>. [Consultado julio 2022].
- Mendez-Rayó T, Ochoa-Zárate L, Posso-Osorio I, Ortiz E, et al. Interpretation of autoantibodies in rheumatological diseases. *Rev Colomb Reumatol*. 2018;25(2):112-125.
- Dutz JP, Jacobe HT, Sontheimer RD, Saxton-Daniels S. Autoantibodies encountered in patients with autoimmune connective tissue diseases. En: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*, 4^{ta} edición. Elsevier España, Barcelona 2018;650.
- Aguirre-Zamorano MA, López-Pedrería R, Cuadrado-Lozano MJ. Lupus inducido por fármacos. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:124-129.
- Wang X, Xia Y. Anti-double stranded DNA antibodies: origin, pathogenicity, and targeted therapies. *Front Immunol*. 2019;10:1667.
- Sachsenberg-Studer EM, Prins C, Saurat JH, Salomon D. Raynaud's phenomenon, anticentromere antibodies, and digital necrosis without sclerodactyly. An entity independent of scleroderma? *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:631-634.
- Brown N, Rhys-Dillon CCG, Martin JC. Isolated digital infarction associated with anticentromere antibody. *Rheumatol*. 2001;40:355-357.
- Chrabaszcz M, Malyszko J, Sikora M, Alda-Malicka R, et al. Renal involvement in systemic sclerosis: an update. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45:532-548.
- Bolster L, Taylor-Gjevrev RM, Nair B, Gjevrev JA. Digital gangrene associated with anticentromere antibodies: a case report. *J Med Case Rep*. 2010;4:189.
- Campastrì A, Frare C, Preti C, Bendjua G, et al. Síndrome RA-CAND. *Dermatol Argent*. 2019; 25:179-181.
- Murg SHK, Thomas M. Clinical associations of the positive anti Ro52 without Ro60 autoantibodies: undifferentiated connective tissue diseases. *J Clin Pathol*. 2018;71:12-19.
- Ding Y, He J, Guo JP, Dai YJ, et al. Gender differences are associated with the clinical features of systemic lupus erythematosus. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125:2477-2481.
- Ahn SS, Jung SM, Yoo J, Lee SW, et al. Anti-Smith antibody is associated with disease activity in patients with new-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2019;39:1937-1944.
- Pisoni CN, Muñoz SA, Carrizo C, Cosatti M, et al. Estudio multicéntrico de prevalencia de anticuerpos anti-ribosomal P en lupus eritematoso sistémico de comienzo juvenil comparado con lupus eritematoso sistémico del adulto. *Reumatol Clin*. 2015;11:73-77.
- Nalakonda G, Islam M, Chukwu VE, Ahmad S, et al. Psycho-rheumatic integration in systemic lupus erythematosus: an insight into antibodies causing neuropsychiatric changes. *Cureus*. 2018; 10:e3091. [Consultado marzo 2022].

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN

- 1) Marque la respuesta correcta:
- A- Para detectar anticuerpos (Acs) antinucleares (ANA) mientras el sustrato tenga núcleos no tiene importancia su origen, animal o humano, ni el tipo de tejido.
 - B- Con la técnica de inmunofluorescencia se detectan todos los autoanticuerpos.
 - C- No existe una prueba universal que detecte todos los autoanticuerpos y la solicitud debe adecuarse a la historia clínica.
 - D- Cualquier título es anormal e indicativo de enfermedad.
 - E- La edad del paciente no influye en los títulos.
- 2) Elija la respuesta correcta:
- A- El patrón de fluorescencia es exclusivo de cada autoanticuerpo.
 - B- El patrón de fluorescencia es sugestivo de determinados autoanticuerpos.
 - C- Los anticuerpos antihistonas suelen dar un patrón homogéneo (difuso).
 - D- Hay fármacos como la griseofulvina y la terbinafina que son capaces de desencadenar la producción de anticuerpos anti-Ro y lesiones cutáneas de lupus subagudo.
 - E- B, C y D son correctas.
- 3) Indique la(s) respuesta(s) correcta(s):
- A- En los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) la sensibilidad de las técnicas para ANA se ubica entre 95-98%.
 - B- La identificación de ANA por técnica de inmunofluorescencia indirecta en el LES tiene una baja sensibilidad, pero es altamente específica.
 - C- La identificación de ANA por técnica de ELISA (peroxidasas) en el LES tiene una baja sensibilidad, pero es altamente específica.
 - D- Cuando una persona tiene ANA positivos en suero es seguro que presenta una colagenopatía.
 - E- En un paciente que tiene signo sintomatología sugestiva de LES es muy frecuente que no se detecten ANA.
- 4) Marque la respuesta correcta:
- A- No hay ANA específicos de LES.
 - B- Los Acs ANA son muy específicos de LES y sus títulos guardan relación con la actividad de la enfermedad.
 - C- Los Acs anti-Sm no son específicos de LES.
 - D- Los Acs anti-Sm son muy específicos de LES y sus títulos no guardan relación con la actividad de la enfermedad.
 - E- Los Acs anti-ADN nativo pueden utilizarse en el seguimiento de los pacientes.
- 5) Elija el enunciado correcto:
- A- Los Ac anti-Ro (SS-A) y La (SS-B) reaccionan exclusivamente contra ribonucleoproteínas citoplasmáticas.
 - B- Los Ac anti-Ro (SS-A) y La (SS-B) reaccionan exclusivamente contra ribonucleoproteínas nucleares.
 - C- Los Ac anti-Ro (SS-A) y La (SS-B) reaccionan contra ribonucleoproteínas que se encuentran en el núcleo y en el citoplasma.
 - D- Los Ac anti-Ro (SS-A) y La (SS-B) reaccionan contra partículas de ribonucleoproteínas relacionadas y es por ello que es muy frecuente que los pacientes que tienen Acs antiRo también tengan Acs anti-La.
 - E- C y D son correctas.
- 6) Indique el enunciado correcto:
- A- Todos los subtipos de ANA son muy útiles para caracterizar y predecir la evolución de las distintas formas clínicas de esclerodermia.
 - B- Los ANA que resultan de mayor utilidad en la clínica de la esclerodermia son los antiproteínas del centrómero (CENP-B) y antitopoisomerasa I (Scl-70).
 - C- Los Acs antitopoisomerasa-I y anticentrómero son marcadores de morfea generalizada.
 - D- Los Acs anticentrómero no se detectan en la esclerodermia sistémica limitada.
 - E- Ninguna es correcta.
- 7) Con respecto a los criterios EULAR/ACR de LES, ¿cuál de los siguientes es el enunciado correcto?
- A- Es un criterio para LES presentar ANA mayor o igual a 40.
 - B- El paciente debe tener siempre un criterio clínico para clasificarlo como LES.
 - C- Las alteraciones ungueales son un criterio clínico en la clasificación.
 - D- El paciente debe tener siempre un criterio inmunológico.
 - E- Abortos a repetición es un criterio clínico que se contempla en los criterios
- 8) Si sospecha que un paciente tiene lupus eritematoso subagudo, ¿qué debería encontrar en el perfil inmunológico?
- A- Anti-U2RNP.
 - B- Anti-topoisomerasa 1 (scl70).
 - C- Anti-Ro.
 - D- Anti-MDA5.
 - E- Anticentroméricos.
- 9) ¿A qué se denomina síndrome de RACAND?
- A- Fenómeno de Raynaud, anticuerpos anticentrómero (ACA) y necrosis digital en ausencia de esclerodactilia y fibrosis de órganos.
 - B- Fenómeno de Raynaud, anticuerpo anti-RO y de fibrosis de órganos.
 - C- Fenómeno de Raynaud, anticuerpos anti-U1RNP, necrosis digital en ausencia de esclerodactilia y fibrosis de órganos.
 - D- Fenómeno de Raynaud, anticuerpos anti-ADN doble cadena (dc) (patrón homogéneo) y necrosis digital en ausencia de esclerodactilia.
 - E- Fenómeno de Raynaud, anticuerpos anti-ADN doble cadena (dc) (patrón homogéneo), necrosis digital en ausencia de esclerodactilia y fibrosis de órganos.
- 10) ¿Cuál de estos ejemplos corresponde a un patrón?
- A- ANA.
 - B- Hep-2.
 - C- Homogéneo.
 - D- Anti-ADNdc.
 - E- CLIF.