

# Perfil de autoanticuerpos y asociación con patrones inmuno-electroforéticos en pacientes con esclerosis sistémica

Daniel D. González Castillo<sup>1</sup>, Verónica Villacís Vaca<sup>2</sup>, Rómulo A. Villacís Tamayo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna del Hospital Carlos Andrade Marín

<sup>2</sup>Servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín

Rev Fac Cien Med (Quito), 2017; 42 (1): 114-122

Recibido: 17/03/16; Aceptado: 14/07/16

Correspondencia:

Daniel D. González

Servicio de Medicina Interna del Hospital Carlos Andrade Marín

daniel\_uce\_mi@hotmail.com

## Resumen

**Contexto:** la esclerodermia es una enfermedad autoinmune, sistémica y mediada por factores genéticos y ambientales; uno de sus marcadores es la presencia de autoanticuerpos con valor clínico, diagnóstico y pronóstico.

**Métodos:** estudio descriptivo, observacional y relacional efectuado en pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica, atendidos en Unidad de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín entre junio 2014 a mayo 2015. Los datos fueron procesados mediante análisis de correspondencia y cálculo de Chi cuadrado en el paquete estadístico SPSS 22.

**Resultados:** de 80 pacientes estudiados se detectaron anticuerpos anti-topoisomerasa en 18 individuos (22,5%), anti centrómero (n=38, 47,5%), antinucleares (n=13, 16,3%), anti-ribonucleoproteína (n=7, 8,8%) y sin anticuerpos en 4 individuos (5%). Respecto a los patrones inmunolectroforéticos se determinó el patrón centromérico en 23 sujetos (28,8%), moteado fino y grueso (n=17, 21,3% cada uno), homogéneo (n=8, 10%), nucleolar (n=7, 8,8%) y citoplasmático (n=1, 1,3%); fueron negativos 7 pacientes (8,8%). Mediante la prueba de chi cuadrado se obtuvo un valor de 116,3 de la relación auto-anticuerpos-patrones inmunofluorescencia, con un valor de  $p=0,0000$ . El análisis de correspondencia demostró las siguientes asociaciones: a) anticuerpos antinucleares y patrón nucleolar ( $p=0,0021$ ), anticuerpos antinucleares y patrón moteado grueso ( $p=0,0123$ ), anticuerpos anticentrómero y patrón centromérico ( $p=0,0000$ ), anticuerpos anticentrómero y patrón moteado fino ( $p=0,0031$ ), anticuerpos anti-topoisomerasa I y patrón homogéneo ( $p=0,0001$ ) y anticuerpos anti-ribonucleoproteína y patrón moteado grueso ( $p=0,0000$ ).

**Conclusiones:** el perfil de autoanticuerpos en pacientes con esclerosis sistémica tiene una distribución similar a las publicaciones mundiales y relación es estadísticamente significativa con sus patrones inmunolectroforéticos.

**Descriptor DeCs:** esclerosis sistémica, autoanticuerpos, patrones, inmunolectroforesis

## Abstract

**Introduction:** Scleroderma is an autoimmune disease, systemic and mediated by genetic and environmental factors. One of its markers is the presence of autoantibodies with clinical value, diagnosis and prognosis.

**Subjects and methods:** a descriptive, observational and relational study carried out in patients diagnosed with systemic sclerosis who were treated at the Rheumatology Unit of the Hospital Carlos Andrade Marín from June 2014 to May 2015. The data were processed by correspondence analysis and Chi square calculation in the package Statistic SPSS 22 version.

**Results:** anti-topoisomerase antibodies were detected in 18 individuals (22.5%), anti-centromere (n=38,



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International Licence

47.5%), antinuclear antibodies (n=13, 16.3%), anti-ribonucleoprotein (n = 7, 8.8%) and without antibodies in 4 individuals (5%). As regards immune-electrophoretic patterns, the centromeric pattern was determined in 23 subjects (28.8%), fine and thick mottled (n = 17, 21.3% each), homogeneous (n = 8, 10%), nucleolar = 7, 8.8%) and cytoplasmic (n = 1, 1.3%); 7 patients (8.8%) were negative. The chi-square test yielded a value of 116.3 of the autoantibodies-immunofluorescence ratio, with a value of  $p=0.0000$ . Correspondence analysis showed the following associations: a) antinuclear antibodies and nucleolar pattern ( $p= 0.0021$ ), antinuclear antibodies and thick speckle pattern ( $p=0.0123$ ), anticentromere antibodies and centromeric pattern ( $p=0.0000$ ) ( $p=0.0031$ ), anti-topoisomerase I antibodies and homogeneous pattern ( $p=0.0001$ ) and anti-ribonucleoprotein antibodies and thick speckle pattern ( $p=0.0000$ ).

**Conclusion:** The profile of autoantibodies in patients with systemic sclerosis has a similar distribution to global publications, and is statistically significant with his immune-electrophoretic patterns.

**Keywords:** systemic sclerosis, autoantibodies, patterns, immunoelectrophoresis

## Introducción

La esclerodermia es una enfermedad autoinmune y sistémica, caracterizada por daño vascular, engrosamiento y fibrosis de la piel y órganos internos<sup>1</sup>; está mediada por factores genéticos y ambientales. La mayoría de casos se presentan esporádicamente<sup>2</sup>, siendo uno de los marcadores de esclerosis sistémica la presencia de autoanticuerpos<sup>3</sup>, detectados en aproximadamente el 95% de pacientes<sup>4</sup>. Un reducido grupo de pacientes no presentan autoanticuerpos y/o fenómeno de Raynaud<sup>5</sup>.

La presencia de algunos autoanticuerpos tiene significativo valor clínico, diagnóstico y pronóstico<sup>6</sup> señalándose como principales autoanticuerpos a: a) anti-centrómero (ACA), b) anti topoisomerasa I (ATA I/Scl70) y c) anti-ribonucleoproteína (RNP)<sup>7</sup>; adicionalmente se han descrito otros anticuerpos menos usuales como anti-fibrillarín (AFA)<sup>8</sup>, anti-PMScl, anti-Th/To3, anti RNP polimerasa I, II, III<sup>9,10</sup>. Ciertos anticuerpos han sido vinculados con la patogénesis de la esclerodermia, entre los que se incluyen anti-endothelial cell<sup>11</sup>, antifibroblasto<sup>12</sup>, anti-MMP, anti-ICAM-1<sup>13</sup> y anti-PDFGR<sup>14</sup>.

La detección de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia es el método estándar para su determinación<sup>15,16</sup>, sus patrones se asocian con enfermedades autoinmunes, LES, CREST, etc.<sup>17-19</sup>. La presencia de autoanticuerpos asociados al fenómeno de Raynaud y al patrón de capiloscopía característico, podrían ser diagnósticos de esclerosis sistémica temprana en pacientes que no cumplen a plenitud los criterios del ACR o ACR-EULAR<sup>20,21</sup>.

En Ecuador, previo a este trabajo, se describieron las características básicas de una pequeña muestra

de pacientes con esclerosis sistémica; en la presente investigación se caracterizó el perfil inmunológico diagnóstico de los pacientes con esclerosis sistémica.

## Sujetos y métodos

**Diseño del estudio:** descriptivo, observacional y relacional efectuado en 80 pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica atendidos en la Unidad de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, en el periodo 2014 a 2015.

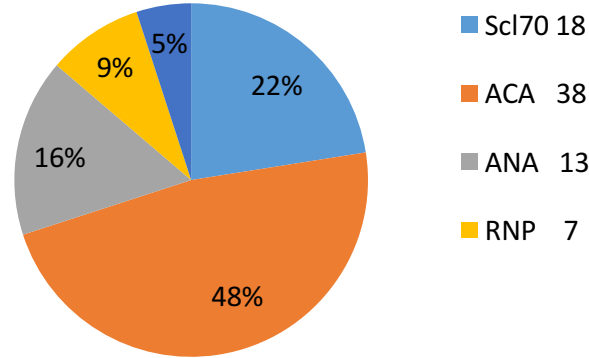
**Criterios de inclusión:** paciente con esclerosis sistémica que cumpla los criterios ACR o ACR-EULAR.

**Criterios de exclusión:** negativa a participar en estudio. El plan de recolección de datos contempló varias etapas: a) revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica y b) indicación-resultados de auto-anticuerpos y patrón inmunoelectroforético.

## Resultados

Predominaron pacientes de sexo femenino (n=78, 97,5%) respecto al sexo masculino (n=2, 2,5%). La mayor incidencia se determina en edades comprendidas entre 40 y 59 años (n=42, 53%) seguido del grupo 60 a 79 años (n=25, 30%), 20 a 39 años (n=10, 13%), sobre 80 años (n=2, 3%) y menores de 20 años (n=1, 1%). De un universo de pacientes con esclerosis sistémica, se demostró varios tipos de anticuerpos: a) anti-topoisomerasa I ATA I-Scl70 (n=18, 22,5%), b) anti centrómero (n=38, 47,5%), c) anticuerpos antinucleares ANA (n=13, 16,3%) y d) anti-ribonucleoproteína RNP (n=7, 8,8%); en 4 individuos (5%) no se determinó ningún tipo de autoanticuerpos (ver gráfico 1).

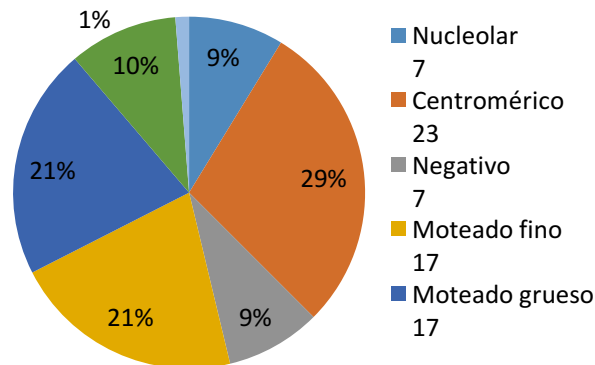
**Gráfico 1.** Distribución de anticuerpos en pacientes con esclerosis sistémica, estudio Hospital Carlos Andrade Marín, periodo 2014-2015.



Los patrones inmunolectroforéticos detectados fueron: a) patrón centromérico Los patrones inmunolectroforéticos detectados fueron: a) patrón centromérico (n=23, 28,8%), b) moteado fino (n=17,

21,3%) y grueso (n=17, 21,3%), c) homogéneo (n=8, 10%), d) nucleolar (n=7, 8,8%) y e) citoplasmático (n=1, 1,3%); fueron negativo 7 casos (8,8%) (ver gráfico 2).

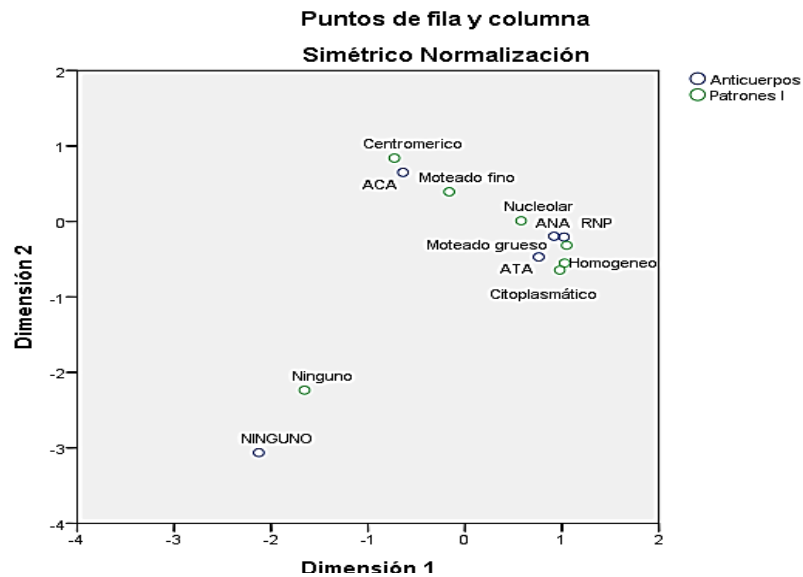
**Gráfico 2.** Distribución de patrones inmunolectroforéticos en pacientes con esclerosis sistémica, estudio Hospital Carlos Andrade Marín, periodo 2014-2015.



La relación estadística entre auto-anticuerpos y patrones de La relación estadística entre auto-anticuerpos y patrones de inmunofluorescencia consta en la tabla 1.

Mediante el análisis de correspondencia (figura 3) y cálculo de Chi cuadrado, se demostró la asociación estadística entre anticuerpos antinucleares y el patrón nucleolar (p= 0,0021), datos que constan en la tabla 2.

**Gráfico 3.** Análisis de correspondencia entre autoanticuerpos y patrones de inmunofluorescencia, en pacientes con esclerosis sistémica, estudio Hospital Carlos Andrade Marín, periodo 2014-2015.



**Tabla 1.** Distribución de correspondencias entre anticuerpos y patrones de inmunofluorescencia, en pacientes con esclerosis sistémica, estudio Hospital Carlos Andrade Marín, periodo 2014-2015.

| Patrones I     | Anticuerpos |     |     |     |         | TOTAL |
|----------------|-------------|-----|-----|-----|---------|-------|
|                | ANA         | ACA | ATA | RNP | NINGUNO |       |
| Centromérico   | 0           | 22  | 0   | 1   | 0       | 23    |
| Moteado fino   | 2           | 11  | 4   | 0   | 0       | 17    |
| Moteado grueso | 5           | 1   | 5   | 6   | 0       | 17    |
| Homogéneo      | 2           | 0   | 6   | 0   | 0       | 8     |
| Nucleolar      | 4           | 2   | 1   | 0   | 0       | 7     |
| Citoplasmático | 0           | 0   | 1   | 0   | 0       | 1     |
| Ninguno        | 0           | 2   | 1   | 0   | 4       | 7     |
| Total          | 13          | 38  | 18  | 7   | 4       | 80    |

Chi cuadrado: 116,30.  
p= 0,0001

Fuente: datos del estudio.  
Elaboración: autores.

**Tabla 2.** Asociación entre anticuerpos antinucleares ANA y patrón nucleolar, en pacientes con esclerosis sistémica, estudio Hospital Carlos Andrade Marín, periodo 2014-2015.

|               | ANA               |               | Anticuerpos |        | Total |
|---------------|-------------------|---------------|-------------|--------|-------|
|               | Otros anticuerpos |               |             |        |       |
| Patrones      | Nucleolar         | Recuento      | 4           | 3      | 7     |
|               |                   | % Anticuerpos | 30,8%       | 4,5%   | 8,8%  |
|               | Otros patrones    | Recuento      | 9           | 64     | 73    |
|               |                   | % Anticuerpos | 69,2%       | 95,5%  | 91,3% |
| Total         |                   | Recuento      | 13          | 67     | 80    |
| % Anticuerpos |                   | 100,0%        | 100,0%      | 100,0% |       |

Chi cuadrado: 9,4258  
p = 0,0021 (0,21%)

Fuente: datos del estudio. Elaboración: autores.

Adicionalmente evidenciamos asociación entre anticuerpos antinucleares y patrón moteado grueso con un p-valor=0,0123 (ver tabla 3).

**Tabla 3.** Asociación anticuerpos antinucleares (ANA) y patrón moteado grueso, en pacientes con esclerosis sistémica, estudio Hospital Carlos Andrade Marín, periodo 2014-2015.

|               | ANA               |               | Anticuerpos |        | Total |
|---------------|-------------------|---------------|-------------|--------|-------|
|               | Otros anticuerpos |               |             |        |       |
| Patrones      | Moteado grueso    | Recuento      | 0           | 23     | 23    |
|               |                   | % Anticuerpos | 0,0%        | 34,3%  | 28,8% |
|               | Otros patrones    | Recuento      | 13          | 44     | 57    |
|               |                   | % Anticuerpos | 100,0%      | 65,7%  | 71,3% |
| Total         |                   | Recuento      | 13          | 67     | 80    |
| % Anticuerpos |                   | 100,0%        | 100,0%      | 100,0% |       |

Fuente: datos del estudio. Elaboración: autores.

Existe asociación estadística entre anticuerpos anticentrómero y patrón centromérico con una p=0,0000 (ver tabla 4). También se encontró asocia-

ción estadística entre anticuerpos anticentrómero y el patrón moteado fino (p= 0,0031) (ver tabla 5).

**Tabla 4.** Asociación anticuerpos anticentrómero (ACA) y patrón centromérico, en pacientes con esclerosis sistémica, estudio Hospital Carlos Andrade Marín, periodo 2014-2015.

| ACA                      |                | Anticuerpos   |        | Total  |       |
|--------------------------|----------------|---------------|--------|--------|-------|
| <b>Otros anticuerpos</b> |                |               |        |        |       |
| Patrones                 | Centromérico   | Recuento      | 22     | 1      | 23    |
|                          |                | % Anticuerpos | 57,9%  | 2,4%   | 28,8% |
|                          | Otros patrones | Recuento      | 16     | 41     | 57    |
|                          |                | % Anticuerpos | 42,1%  | 97,6%  | 71,3% |
| Total                    |                | Recuento      | 38     | 42     | 80    |
| % Anticuerpos            |                | 100,0%        | 100,0% | 100,0% | 100%  |

Chi cuadrado: 30,01  
p= 0,0000

Fuente: datos del estudio. Elaboración: autores.

**Tabla 5.** Asociación anticuerpos anticentrómero (ACA) y patrón moteado fino, en pacientes con esclerosis sistémica, estudio Hospital Carlos Andrade Marín, periodo 2014-2015.

| ACA                      |                | Anticuerpos   |        | Total  |       |
|--------------------------|----------------|---------------|--------|--------|-------|
| <b>Otros anticuerpos</b> |                |               |        |        |       |
| Patrones                 | Moteado fino   | Recuento      | 0      | 23     | 23    |
|                          |                | % Anticuerpos | 0,0%   | 36,5%  | 28,8% |
|                          | Otros patrones | Recuento      | 17     | 40     | 57    |
|                          |                | % Anticuerpos | 100,0% | 63,5%  | 71,3% |
| Total                    |                | Recuento      | 17     | 63     | 80    |
| % Anticuerpos            |                | 100,0%        | 100,0% | 100,0% |       |

Chi cuadrado: 8,71  
p= 0,0031

Fuente: datos del estudio. Elaboración: autores.

Mediante análisis de correspondencia y cálculo de Chi cuadrado, se demuestra la asociación estadística entre anticuerpos anti-topoisomerasa I y el patrón homogéneo con una p= 0,0001 (ver tabla 6). Final-

mente se evidencia la asociación estadística entre los anticuerpos anti-ribonucleoproteína y el patrón moteado grueso con una p= 0,0000 (ver tabla 7).

**Tabla 6.** Asociación anticuerpos anti-topoisomerasa I (ATA I /Scl70) y patrón homogéneo, en pacientes con esclerosis sistémica, estudio Hospital Carlos Andrade Marín, periodo 2014-2015.

|               | ATA/ Scl70<br>Otros anticuerpos |               | Anticuerpos |        | Total |
|---------------|---------------------------------|---------------|-------------|--------|-------|
| Patrones      | Homogéneo                       | Recuento      | 6           | 2      | 8     |
|               |                                 | % Anticuerpos | 33,3%       | 3,2%   | 10,0% |
|               | Otros patrones                  | Recuento      | 12          | 60     | 72    |
|               |                                 | % Anticuerpos | 66,7%       | 96,8%  | 90,0% |
| Total         |                                 | Recuento      | 18          | 62     | 80    |
| % Anticuerpos |                                 | 100,0%        | 100,0%      | 100,0% |       |

Chi cuadrado: 14,05

p= 0,0001

Fuente: datos del estudio. Elaboración: autores.

**Tabla 7.** Asociación anticuerpos anti-ribonucleoproteína RNP y el patrón moteado grueso, en pacientes con esclerosis sistémica, estudio Hospital Carlos Andrade Marín, periodo 2014-2015.

|               | RNP<br>Otros anticuerpos |               | Anticuerpos |        | Total |
|---------------|--------------------------|---------------|-------------|--------|-------|
| Patrones      | Moteado grueso           | Recuento      | 6           | 11     | 17    |
|               |                          | % Anticuerpos | 85,7%       | 15,1%  | 21,3% |
|               | Otros patrones           | Recuento      | 1           | 62     | 63    |
|               |                          | % Anticuerpos | 14,3%       | 84,9%  | 78,8% |
| Total         |                          | Recuento      | 7           | 73     | 80    |
| % Anticuerpos |                          | 100,0%        | 100,0%      | 100,0% |       |

Chi cuadrado: 19,04

p= 0,00001

Fuente: datos del estudio. Elaboración: autores.

## Discusión

La proporción de autoanticuerpos detectadas en el estudio guardan relación a publicaciones internacionales, siendo más frecuente el anticuerpo anti-centrómero, en probable relación a la presencia de HLA-DRB1 descrito en población hispana y asociado a síndrome de CREST. En el 5% de los individuos, los autoanticuerpos fueron negativos, cifra esperable en este tipo de pacientes siendo un parámetro no indispensable para el diagnóstico de esclerosis sistémica; si se considera que no es necesario descartar la presencia de otros grupos de autoanticuerpos menos prevalentes e innecesarios para confirmar una esclerosis sistémica. La positividad de los anticuerpos antinucleares y su patrón inmunoelectroforético en pacientes con esclerodermia se relacionan entre sí,

con asociación estadística significativa que puede predecir, junto a los hallazgos clínicos (esclerodactílea o fenómeno de Raynaud) y patrones capilaroscópicos, el diagnóstico temprano de una esclerosis sistémica. Los anticuerpos antinucleares con su patrón por inmunofluorescencia pueden considerarse herramientas de tamizaje para enfermedades autoinmunes y convertirse en un predictor de patologías de naturaleza autoinmune temprana.

## Conclusión

El perfil de autoanticuerpos en pacientes con esclerosis sistémica tiene una distribución similar a diversos reportes, con una relación estadísticamente significativa con sus patrones inmunoelectroforéticos.

### Contribución de los autores

El protocolo de investigación y el diseño de la misma, la recolección de datos, el análisis estadístico, la valoración e interpretación de los datos, el análisis crítico, la discusión, la redacción y la aprobación del manuscrito final fueron realizados por todos los autores quienes contribuyeron de igual forma en todo el proceso. El autor correspondiente representa al colectivo de autores.

### Disponibilidad de datos y materiales

Los datos que sustentan este manuscrito están disponibles bajo requisición al autor correspondiente.

### Consentimiento para publicación

La identidad de los individuos participantes en el estudio es anónima y confidencial, por lo que no se obtuvo un consentimiento específico para su publicación.

### Aprobación ética y consentimiento

El protocolo y el consentimiento fueron aprobados oportunamente.

### Financiamiento

Los recursos fueron provistos por los autores.

### Conflicto de interés

El presente estudio no cuenta con auspicios ni patrocinios, siendo financiado con recursos propios y con ayuda del Hospital Carlos Andrade Marín, por lo que declaramos la no existencia de conflictos de interés.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a todas las personas que colaboraron en el proceso de la investigación.

### Referencias

1. Chung L, Utz P. Antibodies in scleroderma: direct pathogenicity and phenotypic associations. *Current Rheumatology Reports* 2004; 6:156–163.
2. Behmanesh F, et al. Autoantibody profile in systemic sclerosis. *Acta Medica Iranica* 2010; 48(1):12-20.
3. Kayser C, Fritzler M. Autoantibodies in systemic sclerosis: unanswered questions. *Frontiers in immunology* 2015; 6:1-6.
4. Walker J, Fritzler M. Update on autoantibodies in systemic sclerosis. *Current Opinion in Rheumatology* 2007; 19:580–591.
5. Schneeberger D, et al. Systemic sclerosis without antinuclear antibodies or Raynaud's phenomenon: a multicentre study in the prospective EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Rheumatology* 2013; 52:560-567.
6. Ho K, Reveille J. Review. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2003; 5:80-93.
7. Wielosz E, Dryglewska M, Majdan M. Serological profile of patients with systemic sclerosis. *Postepy Hig Med Dosw* 2014; 68:987-991.
8. Tormey V, et al. Anti-fibrillarin antibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2001; 40:1157-1162.
9. Hirakata M, et al. Identification of autoantibodies to RNA polymerase II. Occurrence in systemic sclerosis and association with autoantibodies to RNA polymerases I and III. *J Clin Invest* 1993; 91:2665-2672.
10. Kelly A, Derk C. Anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases* 2015; 5:81-86.
11. Wusirika R, et al. The assessment of anti-endothelial cell antibodies in scleroderma-associated pulmonary fibrosis. A study of indirect immunofluorescent and western blot analysis in 49 patients with scleroderma. *Am J Clin Pathol* 2003; 120:596-606.
12. Fineschi S, et al. Antifibroblast antibodies in systemic sclerosis induce fibroblasts to produce profibrotic chemokines, with partial exploitation of toll-like receptor 4. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58(12):3913–3923.
13. Wolf S, et al. Agonistic anti-ICAM-1 antibodies in scleroderma: activation of endothelial pro-inflammatory-cascades. *Vascular Pharmacology* 2013; 59:19–26.
14. Svegliati S, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:2667-76.
15. Cabiedes J, Nuñez C. Anticuerpos antinucleares. *Reumatol Clin* 2010; 6(4):224–230.
16. Soto M, et al. Predictive value of antinuclear antibodies in autoimmune diseases classified by clinical criteria: Analytical study in a specialized health institute, one year follow-up. *Results in Immunology* 2015; 5:13–22.
17. Adams B, Mutasim D. Importancia diagnóstica de la determinación de los anticuerpos antinucleares. *International Journal of Dermatology* 2000; 39:887-891.



18. Benítez C, et al. Concordancia entre determinación de anticuerpos por inmunofluorescencia e inmunoensayo lineal. *Medicina & Laboratorio* 2011; 17(9-10):429-43.
19. Rehman H. Antinuclear antibodies: when to test and how to interpret findings. Order ANA assays only when clinical features suggest a connective tissue disorder. Let ANA immunofluorescent patterns direct additional testing decisions. *The Journal of Family Practice* 2015; 64(1):E5-E8.
20. Valentini G, et al. Early systemic sclerosis: analysis of the disease course in patients with marker autoantibody and/or capillaroscopic positivity. *Arthritis Care & Research* 2014; 66(10):1520–1527.