

DOI: 10.26445/08.01.1

ARTICULO ORIGINAL

Anticuerpos Anti Ro 52/Ro 60 y su correlación clínica- serológica. Estudio descriptivo unicéntrico.

Anti Ro 52/Ro 60 antibodies and their clinical-serological correlation. Single center descriptive study.

Anticorpos anti Ro 52/Ro 60 e sua correlação clínico-sorológica. Estudo descritivo de centro único.

Sofía Rostán

ORCID: 0000-0003-2206-5684
Internista. Asistente Clínica Médica.
Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Autoinmunes. Hospital Maciel. Facultad Medicina. Udelar.

Sandra Consani

ORCID: 000-0002-8607-9121
Internista. Máster en Enfermedades Autoinmunes. Profesora Agregada Clínica Médica. Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Autoinmunes. Hospital Maciel. Facultad Medicina. Udelar.

Carolina Díaz

ORCID: 0000-0002-5086-4046
Internista. Máster en Enfermedad Autoinmunes. Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Autoinmunes. Hospital Maciel. Facultad Medicina. Udelar.

Lucía Fernández

ORCID: 0000-0003-3270-3168
Internista. Asistente Clínica Médica. Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Autoinmunes. Hospital Maciel. Facultad Medicina. Udelar.

Emilia Moreira

ORCID: 0000-0002-9300-9981
Residente de Clínica Quirúrgica 2. Hospital Maciel. Facultad Medicina. Udelar.

Laura Yamelli

ORCID: 0000-0002-2277-837x
Profesora Adjunta del Área Bioquímica Clínica y Hematología. Departamento BIOCLIN. Facultad de Química. Udelar.

Resumen: Introducción. La interpretación de los diversos anticuerpos vinculados a las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS) es un reto clínico. Entre los anticuerpos específicos, los anti Ro son los de mayor frecuencia. Se asocian a un fenotipo clínico, relacionados tanto a manifestaciones clínicas diversas como a EAS establecidas. Metodología. Estudio descriptivo, observacional, transversal, realizado en Hospital Maciel (Montevideo, Uruguay). Resultados. Se enrolaron 70 pacientes, la mayoría de sexo femenino. 60 pacientes (85%) presentaron Ro52, 40 (57%) Ro60 y 31 (44%) ambos anticuerpos. Del total de los pacientes que tuvieron Ro positivo en 59 (93%) se evidenciaron manifestaciones clínicas. Las más frecuentes fueron: fotosensibilidad 26 (42%); Raynaud 18 (30%); xerostomía 26 (42%), xeroftalmia 25 (41%), enfermedad pulmonar intersticial 10 (15%), nefropatía 20 (32%), y manifestaciones hematológicas 16 (23%). En 59 casos (86%) se diagnosticó una enfermedad autoinmune. Las más frecuentes fueron Síndrome de Sjögren 26 (41%), Lupus eritematoso sistémico 26 (41%), Artritis reumatoidea 14 (22%), Esclerosis sistémica 10 (16%), Hepatopatías autoinmunes 10 (14%). Se evidenciaron otros autoanticuerpos positivos en el 68 (97%) de los casos. El ANA fue positivo en 67 pacientes (95%). La proporción de pacientes con Ro60 positivo fue significativamente mayor en pacientes que presentaron fotosensibilidad ($p < 0.006$), Lupus cutáneo agudo ($p < 0.003$), manifestaciones articulares ($p < 0.031$) y nefropatía ($p < 0.016$). La positividad de ambos Ro52/60 fue significativamente mayor en pacientes con manifestaciones musculares ($p < 0.028$) y nefropatía ($p < 0.047$). En cuanto al tipo de enfermedad autoinmune se evidenció una proporción significativa de pacientes con Ro60 y LES ($p < 0.004$), así como de ambos anticuerpos y ES ($p < 0.04$). Hubo mayor proporción de pacientes con Ro60 y anti SCL 70 ($p < 0.008$) que aquellos que no lo presentaban, así mismo sucede con Ro60 y el FR ($p < 0.018$); y Ro 52/60 con anti La ($p < 0.049$) y anti SCL 70 ($p < 0.027$). Conclusiones. Los anticuerpos específicos Ro52/60 son frecuentes, predominando el Ro52. La mayoría de los pacientes que presentan positividad tienen una enfermedad autoinmune de base, observándose también en pacientes con patología oncológica. Conocer sus asociaciones es de suma importancia dado que presentan un rol diagnóstico, pronóstico, y ayudan a predecir el fenotipo clínico.

Palabras Claves: anticuerpos Ro52/60, autoinmunidad.

Abstract: Introduction: The interpretation of the various antibodies linked to systemic autoimmune diseases is a clinical challenge. Among the specific antibodies, anti Ro are the most frequent. They are associated with a clinical phenotype, related to both diverse clinical manifestations and established SAD. Methodology: descriptive, observational, cross-sectional study carried out at the Maciel Hospital, Montevideo, Uruguay. Results: 70 patients were enrolled, most of them female. 60 patients (85%) presented Ro52, 40 (57%) Ro60 and 31 (44%) both antibodies. Of the total number of patients who had positive Ro in 59 (93%) clinical manifestations were evidenced. The most frequent were: photosensitivity 26 (42%); Raynaud 18 (30%); Xerostomia 26 (42%), Xerophthalmia 25 (41%), interstitial lung disease 10 (15%), nephropathy 20 (32%), and hematological manifestations 16 (23%). In 59 cases (86%) an autoimmune disease was

diagnosed. The most frequent were: Sjögrens syndrome 26 (41%), systemic lupus erythematosus 26 (41%), rheumatoid arthritis 14 (22%), systemic sclerosis 10 (16%), autoimmune liver diseases 10 (14%). Other positive autoantibodies were found in 68 (97%) of the cases. ANA was positive in 67 patients (95%). The proportion of patients with positive Ro60 was significantly higher in patients with photosensitivity (p: 0.006), acute cutaneous lupus (p: 0.003), joint manifestations (p: 0.031), and nephropathy (p: 0.016). The positivity of both Ro52/60 was significantly higher in patients with muscular manifestations (p 0.028) and nephropathy (p 0.047). Regarding the type of autoimmune disease, there was a significant proportion of patients with Ro60 and SLE (p 0.004), as well as both antibodies and SE (p 0.04). There was a higher proportion of patients with Ro60 and anti SCL 70 (p 0.008) than those who did not, the same happens with Ro60 and RF (p 0.018); and Ro 52/60 with anti La (p 0.049) and anti SCL 70 (p 0.027). Conclusions: Ro52/60 specific antibodies are frequent, predominating Ro52. Most of the patients who present positivity have an underlying autoimmune disease, which is also observed in patients with oncological pathology. Knowing their associations is of the utmost importance given that they present a diagnostic and prognostic role, and help to predict the clinical phenotype.

Key words: Ro52/60 antibodies, autoimmunity.

Resumo: Introdução: A interpretação dos vários anticorpos ligados a doenças autoimunes sistêmicas é um desafio clínico. Dentre os anticorpos específicos, os anti Ro são os mais frequentes. Eles estão associados a um fenótipo clínico, relacionado tanto a várias manifestações clínicas quanto a EAS estabelecido. Metodologia: estudo descritivo, observacional, transversal, realizado no Hospital Maciel, Montevideu, Uruguai. Resultados: foram incluídos 70 pacientes, a maioria do sexo feminino. 60 pacientes (85%) apresentaram Ro52, 40 (57%) Ro60 e 31 (44%) ambos os anticorpos. Do total de pacientes que apresentaram Ro positivo em 59 (93%) manifestações clínicas foram evidenciadas. Os mais frequentes foram: fotossensibilidade 26 (42%); Raynaud 18 (30%); Xerostomia 26 (42%), Xeroftalmia 25 (41%), doença pulmonar intersticial 10 (15%), nefropatia 20 (32%) e manifestações hematológicas 16 (23%). Em 59 casos (86%) foi diagnosticada doença autoimune. As mais frequentes foram: síndrome de Sjögren 26 (41%), lúpus eritematoso sistêmico 26 (41%), artrite reumatoide 14 (22%), esclerose sistêmica 10 (16%), hepatopatias autoimunes 10 (14%). Outros autoanticorpos positivos foram encontrados em 68 (97%) dos casos. O ANA foi positivo em 67 pacientes (95%). A proporção de pacientes com Ro60 positiva foi significativamente maior em pacientes com fotossensibilidade (p: 0,006), lúpus cutâneo agudo (p: 0,003), manifestações articulares (p: 0,031) e nefropatia (p: 0,016). A positividade de ambos Ro52/60 foi significativamente maior em pacientes com manifestações musculares (p 0,028) e nefropatia (p 0,047). Em relação ao tipo de doença autoimune, houve proporção significativa de pacientes com Ro60 e LES (p 0,004), assim como anticorpos e SE (p 0,04). Houve maior proporção de pacientes com Ro60 e anti SCL 70 (p 0,008) do que aqueles que não apresentaram, o mesmo ocorre com Ro60 e RF (p 0,018); e Ro 52/60 com anti La (p 0,049) e anti SCL 70 (p 0,027). Conclusões: Anticorpos específicos Ro52/60 são frequentes, predominando Ro52. A maioria dos pacientes que apresentam positividade tem uma doença autoimune de base, também observada em pacientes com patologia oncológica. Conhecer suas associações é de extrema importância, pois têm papel diagnóstico e prognóstico, além de ajudar a prever o fenótipo clínico.

Palavras-chave: Anticorpos Ro52/60, autoimunidade.

Recibido: 04/09/2021 - **Aceptado:** 19/01/2023

Clínica Médica 3. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Hospital Maciel. Administración Servicios Salud del Estado (ASSE). Montevideo, Uruguay.

Correspondencia. E-mail: sofiarostan@gmail.com

Introducción

Las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) son un grupo de patologías crónicas en las cuales los factores genéticos, ambientales, hormonales e inmunitarios contribuyen a su aparición y evolución. Poseen un espectro clínico y paraclínico amplio. La interpretación de los diversos autoanticuerpos y técnicas utilizadas en el laboratorio también son un desafío clínico.

En la práctica diaria cumplen un rol complementario en el diagnóstico, algunos presentan valor en el seguimiento y pronóstico de los pacientes, y permiten anticipar futuras manifestaciones clínicas.

Los autoanticuerpos anti Ro y La fueron identificados originalmente en pacientes con síndrome de Sjögren (SS) y lupus eritematoso sistémico (LES), posteriormente se relacionaron con otras enfermedades.⁽¹⁾ Se asocian a manifestaciones clínicas variadas, independientemente de la enfermedad autoinmune subyacente y pueden contribuir a un diagnóstico temprano.^(2,3)

El antígeno Ro se presenta en 2 formas antigénicas de distinto peso molecular: la proteína de 52 kD (Ro52) y la de 60 kD (Ro60). La función celular de las proteínas Ro aún está en investigación; los datos obtenidos sostienen que el Ro52 es una ligasa E3, una proteína inducible por el interferón que funciona como un regulador negativo de la producción de citocinas proinflamatorias. La molécula Ro60 participa en la degradación del ARN defectuoso, se ha estudiado en modelos animales que puede desempeñar un papel protector contra las respuestas autoinmunes.⁽¹⁾ La evidencia actual indica que las proteínas Ro60 kD y Ro52 kD no son parte de un complejo macromolecular estable y esto traduce que los anticuerpos anti Ro60 kD y anti Ro52 kD condicionan asociaciones clínicas diferentes.⁽¹⁾ Son de los anticuerpos más frecuentes en las EAS y son los anticuerpos específicos de mayor prevalencia, tradicionalmente asociados a LES y SS.

Los anticuerpos anti Ro52 kD pueden ser detectados en ausencia de anticuerpos anti Ro60 kD en diversas enfermedades autoinmunes y hasta en el 2.7% de la población asintomática. Son más prevalentes en el LES juvenil, Miopatías inflamatorias (MII), Esclerosis sistémica (ES), Hepatitis autoinmune (HAI) y enfermedad pulmonar intersticial (EPI).^(4,5) Hay evidencia que sugiere que algunas infecciones virales podrían desencadenar la aparición de estos anticuerpos.⁽⁶⁾

Relación de los anticuerpos y las enfermedades autoinmunes

El anticuerpo anti Ro se encuentra en aproximadamente el 40-95% de pacientes con SS, principalmente contra el antígeno 52 kD y forma parte de los criterios clasificatorios europeos americanos 2002.^(7,8)

En el LES, la fotosensibilidad se ha relacionado con anti Ro60, mientras que el anticuerpo anti Ro52 está vinculado con compromiso renal, artritis, anemia hemolítica y leucopenia. Estos anticuerpos también se asocian a bloqueo auriculoventricular congénito (BAV) y en hasta un 100 % de las pacientes a lupus neonatal.⁽⁸⁻¹⁰⁾

El anti Ro52 es predictor de enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva en las MII. También se ha observado que pacientes con anticuerpo anti Jo-1 positivo y anti Ro52, presentan mayor riesgo de malignidad.^(5, 11-13)

En la ES los anti Ro52 han sido relacionados con esclerosis cutánea.^(14, 15)

Tanto la HAI como la Colangitis biliar primaria (CBP) pueden presentarse con anticuerpos anti Ro positivos. En la CBP los anti Ro52 tiene un rol diagnóstico cuando los anticuerpos antimitocondriales (AMA) son negativos, se han asociado a valores de bilirrubina sérica más elevados, mayor actividad de la enfermedad y enfermedad avanzada.^(14, 16) En la HAI presentar anti Ro52 aislado o Ro52 y anticuerpos antimicrosomales (anti LKM) implica un peor pronóstico de la enfermedad.⁽¹⁷⁾

Por otro lado, se ha asociado al anticuerpo anti Ro52 como factor independiente para el desarrollo de EPI.⁽⁵⁾

Manifestaciones clínicas y anticuerpos

Las lesiones fotosensibles son variadas. Se asocian típicamente a la expresión de anticuerpos anti Ro60, aparecen con mayor frecuencia en la población pediátrica disminuyendo su incidencia en LES iniciado por encima de los 50 años de edad.⁽¹⁸⁾ La patogenia de las alteraciones mucocutáneas en los pacientes con anti Ro positivo no está clara. Se plantea que

la luz ultravioleta estimula la producción de la proteína Ro en el citoplasma y núcleo de los queratinocitos, promueve su migración hacia la superficie en la membrana celular, en donde es reconocida por autoanticuerpos circulantes que generan daño tisular.^(6,19)

Los anticuerpos anti Ro se han relacionado con la xerostomía y xeroftalmia⁽²⁰⁾, específicamente los anti Ro52 han sido relacionados con mayor infiltración linfocitaria a nivel de glándulas salivales.⁽²¹⁾

El riesgo de presentar complicaciones cardíacas congénitas se ha relacionado con la presencia de los anticuerpos anti Ro a nivel materno, específicamente de anti Ro52. Dicha asociación queda de manifiesto al demostrar que niveles elevados de anti Ro52 se han relacionado con el riesgo de padecer BAV⁽⁶⁾

Relación con otros anticuerpos

Los anticuerpos antinúcleo-citoplasma (ANA) son un amplio grupo de autoanticuerpos que reconocen macromoléculas integradas en la estructura del núcleo celular y algunos componentes citoplasmáticos.⁽⁸⁾ Los ANA se pueden clasificar dependiendo de las distintas estructuras que reconozcan: nucleosoma, proteínas no histonas asociadas al ADN, proteínas no histonas asociadas al ARN o antígenos del núcleo, nucléolo y antígenos citoplasmáticos.^(8, 22) El método que se utiliza para la identificación de los ANA en células HEP-2 es por convención la inmunofluorescencia indirecta (IFI). Permite identificar diferentes patrones del ANA que guían la interpretación clínica, ya que se asocian a otros autoanticuerpos específicos y a distintas enfermedades autoinmunes.⁽⁸⁾ Los anticuerpos anti Ro52 se relacionan con el patrón de ANA puntillado fino en primer lugar, seguido del patrón homogéneo.^(2,15) También se vinculan con la presencia de anti Jo1 y anticuerpos anticentrómeros.⁽¹⁵⁾

El objetivo general del presente trabajo consiste en describir las manifestaciones clínicas y enfermedades autoinmunes asociadas al fenotipo serológico Ro 52 /60.

Los objetivos secundarios son describir características demográficas, fenotipo clínico, frecuencia de Ro52/60 de la población; valorar asociación entre anticuerpos Ro 52/60, fenotipo clínico y tipo de enfermedad autoinmune; identificar asociación entre el fenotipo serológico Ro 52/60 y otros auto anticuerpos así como patrón de ANA.

Metodología

a) Población. Tipo estudio

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal en el Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay.

Se incluyeron casos mayores de 18 años, con determinación de anticuerpos anti Ro52/60 positivos registrados en el laboratorio central del Hospital Maciel, que contarán por lo menos con dos registros de asistencia ambulatoria en la historia clínica electrónica en el periodo comprendido entre enero 2018 y diciembre 2020.

b) Variables

Se registraron las siguientes variables: edad, sexo; fenotipo serológicos (Ro52, Ro60 y la combinación de ambos); manifestaciones clínicas (fotosensibilidad, lupus cutáneo agudo (LCA), lupus cutáneo subagudo (LCS)), lupus cutáneo cónico (LCC), Raynaud, xerostomía, xeroftalmía, compromiso muscular, articular, presencia de polineuropatía, nefropatía, EPI, compromiso de vía aérea, lupus neonatal y BAV fetal; tipo de Enfermedad autoinmune (LES, SS, ES, Artritis reumatoidea (AR), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), MII y hepatopatías autoinmunes). Se registraron los ANA, patrón, Anti DNA, Anti La, Anti Jo1, Anti RNP, complemento y proteinograma electroforético (PEF).

c) Método

La obtención de los datos demográficos, manifestaciones clínicas y enfermedades autoinmunes asociadas se basó en el análisis de las consultas realizadas en la historia clínica electrónica nacional.

Para los datos sobre los distintos anticuerpos, complemento y PEF se utilizó la base de datos del Laboratorio Central del Hospital Maciel.

La determinación de los anticuerpos ANA se realizó por IFI sobre el sustrato de células HEp-2 (células epiteliales humanas), con el kit Kallestad HEp-2 (Bio-rad), se interpretó como positivo un valor mayor o igual a 1/80. Los anticuerpos Anti Ro52, Ro60, Jo 1, anti RNP se realizaron mediante inmunoensayo lineal ANA 12 line (Generic Assays) que determina anticuerpos de tipo IgG.

d) Análisis estadístico

Las variables cuantitativas fueron expresadas en media y desvío estándar y las cualitativas en frecuencia absoluta y porcentaje. Se testea normalidad mediante la prueba Kolmogórov-Smirnov. Para el análisis de los datos de variables cualitativas se usó el test de chi cuadrado, en los casos de valores esperados menores a 5 se usó la razón de máxima verosimilitud. Se consideró como punto de corte un valor alfa de 0.05. Para el procesamiento de los datos se utilizó el software SPSS (IBM, inc v 22.0)

e) Aspectos éticos

La investigación se realizó respetando el marco uruguayo legal vigente, según la normativa que establece el decreto N 158 del año 2019 relativo a la investigación en seres humanos. El estudio fue aprobado por el Comité de ética del Hospital Maciel y registrado en el Ministerio de Salud Pública (MSP). Los datos de los pacientes fueron manejados de manera confidencial.

f) Conflicto de interés

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

Resultados

Se incluyeron 70 pacientes. En la tabla 1 se presentan las principales características y anticuerpos hallados.

Edad (años)	50.8 ± 18.6
Sexo femenino	63 (90.0%)
Ro 52	60 (85.7%)
Ro 60	40 (57.1%)
Ro 52 y Ro 60	31 (44.3%)

Tabla 1: Descripción de la población estudiada.

Del total de los pacientes que presentaron Ro positivo, (Ro 52/60 o ambos) 59 (93.7%) presentan manifestaciones clínicas, 4 (6.3%) se presentaron de manera asintomática.

En la tabla 2 se presentan las manifestaciones clínicas halladas.

Manifestaciones clínicas	Fca absoluta/Porcentaje
Manifestaciones articulares	29 (61.9)
Fotosensibilidad	26 (46.2%)
Manifestaciones cutáneas	14 (23.0%)
Lupus cutáneo agudo	8 (14.3%)
Lupus cutáneo subagudo	0 (0.0%)
Lupus cutáneo crónico	1 (1.8%)
Raynaud	18 (30.0%)
Xerostomía	26 (42.6%)
Xeroftalmia	25 (41.0%)
Manifestaciones musculares	3 (4.8%)
Manifestaciones articulares	39 (61.9%)
Serositis	8 (12.7%)
Polineuropatía	7 (11.1)

Enfermedad Pulmonar Intersticial	10 (15.6%)
Neumonía intersticial no específica	3 (4.3%)
Neumonía intersticial usual	6 (8.6%)
Neumonía intersticial linfoide	2 (2.9%)
Nefropatía	20 (32.3%)
Hematológicas	16 (23.2%)
Anemia hemolítica	3 (4.5%)
Leucopenia	10 (14.7%)

Tabla 2: Manifestaciones clínicas encontradas en la población estudiada.

En 59 casos (86.8%) se diagnosticó una enfermedad autoinmune.

En la gráfica 1 se presenta la distribución de las EAS encontradas: SS 26, (41.9%), LES 26 (41.9%), AR 14 (22.6%), ES 10 (16.1%), HAI 10 (14.3%), MII 1 (1.6%), y EMTC 1 (1.6%). En 11 casos (13,2%) no se diagnosticó una EAS, 6% de estos casos corresponden a pacientes con enfermedades oncológicas.

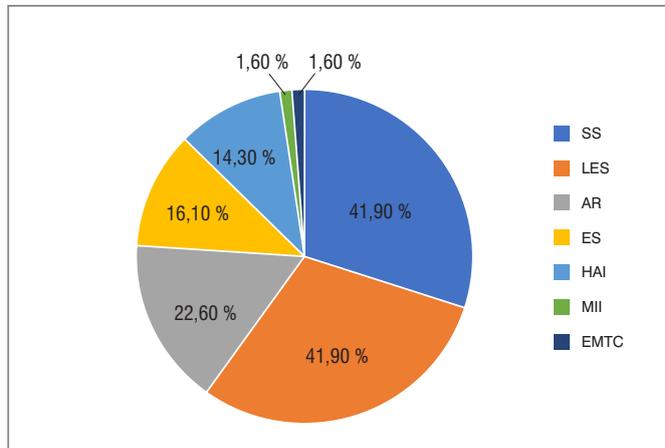


Gráfico 1: Enfermedades autoinmunes encontradas. Abreviaturas- SS: síndrome de Sjögren, LES: Lupus Eritematoso Sistémico, AR: Artritis Reumatoide, ES: Esclerosis Sistémica, HAI: Hepatitis autoinmune, MI: miopatía inflamatoria, EMTC: Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo.

El resto de los autoanticuerpos fueron positivos en 68 (97.1%) de los casos. En la tabla 3 se presentan los hallazgos encontrados.

Hallazgo	Fca absoluto/porcentaje
Positividad de otros anticuerpos	68 (97.1%)
ANA	67 (95.7%)
Puntillado Fino	30 (46.9%)
Puntillado Grueso	2 (15.6%)
Homogéneo	21 (32.8%)
Moteado	1 (1.6%)
Centromérico	2 (3.1%)
Anti DNA	25 (35.7%)
La	15 (21.4%)
SCL 70	4 (5.7%)
FR	20 (28.6%)
U1RNP	15 (21.4%)
JO1	2 (2.9%)
Hipocomplementemia	30 (48.4%)
Hipergamaglobulinemia	26 (41.3%)

Tabla 3: Hallazgos serológicos de relevancia encontrados.

La proporción de pacientes con Ro60 positivo fue significativamente mayor en pacientes que presentaron fotosensibilidad (p 0.006), LCA (p 0.003), manifestaciones articulares (p 0.031) y nefropatía (p 0.016).

La positividad de ambos Ro52/60 fue significativamente mayor en pacientes con manifestaciones musculares (p 0.028) y nefropatía (p 0.047). No se logró establecer asociación entre la positividad de Ro52 aislado y las manifestaciones clínicas analizadas.

En cuanto al tipo de enfermedad autoinmune se evidenció una proporción significativa de pacientes con Ro60 y LES (p 0.004), así como de ambos anticuerpos y ES (p 0.04).

Hubo mayor proporción de pacientes con Ro60 y anti SCL 70 (p 0.008) que aquellos que no lo presentaban, así mismo sucede con Ro60 y el FR (p 0.018); así como de Ro 52/60 con anti La (p 0.049) y anti SCL 70 (p 0.027).

Discusión

En nuestra cohorte similar a lo hallado en las distintas series internacionales, los anticuerpos anti Ro52 fueron los más frecuentes y la mayoría de los pacientes presentaron manifestaciones clínicas con un bajo porcentaje de asintomáticos.^(5,6)

En cuanto a las manifestaciones clínicas las más frecuentes fueron fotosensibilidad, xerostomía, xeroftalmia así como las manifestaciones articulares. Los pacientes con anticuerpos anti Ro tienen mayor grado de infiltración linfocitaria que aquellos que no lo presentan, esto implica mayor riesgo de enfermedad temprana y de manifestaciones extraglandulares.⁽²¹⁾

Dentro de las EAS predominaron el LES y SS. Se observó un alto porcentaje de AR, ES, y Hepatopatía autoinmune^(4,9). Es llamativo la elevada frecuencia de esta última, aunque puede adjudicarse a que nuestro centro es referencia en el seguimiento de las hepatopatías, incluidas las de etiología autoinmunes.

El LES fue muy frecuente en esta cohorte, explicando que dentro de las manifestaciones sistémicas exista una proporción elevada de nefropatías y manifestaciones hematológicas, la mayoría vinculadas a lupus. Similar a lo hallado en la literatura internacional, se observó al anticuerpo anti Ro vinculado con ambas manifestaciones.⁽¹⁰⁾

Es importante destacar que nuestro centro es un hospital de tercer nivel que cuenta con la Cátedra de Neumología de la Universidad pública, siendo referencia en la asistencia, estudio y seguimiento de las enfermedades intersticiales, lo cual puede influenciar en la frecuencia de pacientes con EPI del estudio.⁽²³⁾ Así como también el hecho de que en nuestra serie predomina el anticuerpo Ro52, sabiendo que este es factor independiente para el desarrollo de EPI.^(5,24) El Ro52 se vincula con todos los patrones imagenológicos de EPI, pero se ha asociado con mayor frecuencia al patrón tomográfico NINE⁽²⁴⁾,

El 87% de los pacientes presentaron una enfermedad autoinmune, lo cual coincide con los trabajos publicados anteriormente.^(1,6) Los pacientes que no presentaron una enfermedad autoinmune eran pacientes oncológicos. Este hallazgo no ha sido reportado previamente, aunque podría estar relacionado con la función de la proteína Ro. Es así que la proteína Ro52 funciona como un regulador negativo de la producción de citocinas inflamatorias y la proteína Ro60 participa en la degradación del ARN defectuoso.⁽¹⁾

Con respecto a la relación entre los anticuerpos anti Ro y las distintas manifestaciones clínicas, se evidenció que la presencia de Ro positivo fue significativamente mayor en pacientes con fotosensibilidad, así como en pacientes con manifestaciones articulares. Sin embargo, a diferencia de lo observado en la literatura internacional, predominaron las artralgias inflamatorias con el fenotipo Ro60, en lugar de Ro52.

Como fue mencionado, la nefropatía fue frecuente, especialmente vinculada al LES. La presencia de Ro60 aislado, y con los dos anticuerpos en simultáneo fue significativamente mayor en estos pacientes. En las series internacionales se ha vinculado mayormente al anticuerpo anti Ro52.⁽¹⁰⁾

Los anticuerpos anti Ro han sido vinculadas con varias enfermedades autoinmunes, inicialmente se vincularon con el SS y LES, pero más adelante fueron relacionado con la ES, la HAI, entre otras. Esto coincide con lo hallado en el estudio presentado.

La gran mayoría de los pacientes presentó la positividad de otro anticuerpo, el anticuerpo mayormente encontrado fue el ANA. Los patrones de ANA más frecuentes fueron el puntillado fino

y el homogéneo, tal como se desprende de estudios previos.^(2,15) Otros anticuerpos encontrados con alta frecuencia fueron el anti DNA, FR y anti La probablemente asociados a los principales diagnósticos de la cohorte estudiada, LES, AR y SS respectivamente. Los anticuerpos anti Ro 52/60 y anti La presentaron una asociación estadísticamente significativa.⁽¹⁾ También presentó una diferencia significativa la asociación entre el Ro60 y el FR, así como el Ro60 y el anticuerpo SCL 70. Esta última asociación no se ha observado en otras series, pero se ha observado la asociación de Ro52 con la presencia de anti Jo1 y anticuerpos anticentrómeros.⁽¹⁵⁾

En cuanto a las limitaciones se destacan en primer lugar, el tamaño muestral del estudio lo cual dificulta la extrapolación de los datos obtenidos estadísticamente a otras poblaciones. En segundo lugar podría existir un sesgo de información debido a que los datos fueron obtenidos de historias clínicas realizadas por otros profesionales.

Nuestro estudio tiene fortalezas ya que no existen otros estudios similares en el Uruguay, pudiendo ser el puntapié inicial para realizar otros tipos de estudios longitudinales y prospectivos. Por último, deja de manifiesto la importancia de la interacción y la comunicación entre el médico clínico y el profesional del Laboratorio Clínico.

Conclusiones

Los anticuerpos anti Ro52 fueron los más frecuentes y la mayoría de los pacientes presentaron manifestaciones clínicas, siendo las más frecuentes la fotosensibilidad, xerostomía, xeroftalmia, así como las manifestaciones articulares.

Dentro de las EAS predominaron el LES y SS. La gran mayoría de los pacientes presentó la positividad de otro anticuerpo, el más encontrado fue el ANA.

Bibliografía

- 1- Oliva Menacho JE, Arroyo Acevedo JL, Oliva Candela JA, Salas Ponce PC, Garcia Hjarles MA. Relación entre los anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo y las enfermedades del tejido conectivo identificados por Immunoblots en un hospital y universidad de Lima. *Rev. argent. reumatol.* 2020;31(2): 25 – 30.
- 2- Sherer Y, Gorstein A, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2004 Oct;34(2):501-37. doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.07.002.
- 3- Sawalha AH, Harley JB. Antinuclear autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2004 Sep;16(5):534-40. doi: 10.1097/01.bor.0000135452.62800.8f.
- 4- Franceschini F, Cavazzana I. Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity.* 2005 Feb;38(1):55-63. doi: 10.1080/08916930400022954.
- 5- Ghillani P, André C, Toly C, Rouquette AM, Bengoufa D, Nicaise P, et al. Clinical significance of anti-Ro52 (TRIM21) antibodies non-associated with anti-SSA 60kDa antibodies: results of a multicentric study. *Autoimmun Rev.* 2011 Jul;10(9):509-13. doi: 10.1016/j.autrev.2011.03.004.
- 6- Huang SC, Pan Z, Kurien BT, James JA, Harley JB, Scofield RH. Immunization with vesicular stomatitis virus nucleocapsid protein induces autoantibodies to the 60 kD Ro ribonucleoprotein particle. *J Investig Med.* 1995 Apr;43(2):151-8.
- 7- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:554-8.
- 8- Mendez-Rayó T, Ochoa-Zárate L, Posso-Osorio I, Ortiz E, Naranjo-Escobar J, Tobón GJ. Interpretación de los anticuerpos en enfermedades reumatológicas. *Rev Colomb reumatol.* 2018;25(2):112-125
- 9- Sontheimer RD. Skin manifestations of systemic autoimmune connective tissue disease: diagnostics and therapeutics. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;18(3):429-62.
- 10- Rodsaward P, Chottawornsak N, Suwanchote S, Rachayon M, Deekajorndech T, Wright HL, et al. The clinical significance of antinuclear antibodies and specific autoantibodies in juvenile and adult systemic lupus erythematosus patients. *Asian Pac J Allergy Immunol* DOI 10.12932/AP-211218-0465
- 11- Ponce YM, Zalazar MM, García Coello AD, Rillo OL. Serie de casos clínicos de pacientes con Miopatía inflamatoria idiopática y Enfermedad pulmonar intersticial del registro de Miopatías inflamatorias idiopáticas de la Sociedad Argentina de Reumatología. *Rev. argent. reumatol.* 2020;31(1): 12 - 17

- 12- Shi J, Li S, Yang H, Zhang Y, Peng Q, Lu X, Wang G. Clinical Profiles and Prognosis of Patients with Distinct Antisynthetase Autoantibodies. *J Rheumatol*. 2017 Jul;44(7):1051-1057. doi: 10.3899/jrheum.161480.
- 13- La Corte R, Lo Monaco A, Locaputo A, Dolzani F, Trotta F. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. *Autoimmunity* 2006;39:249-53
- 14- Ghillani P, André C, Toly C, Rouquette AM, Bengoufa D, Nicaise P, et al. Clinical significance of anti-Ro52 (TRIM21) antibodies non-associated with anti-SSA 60 kDa antibodies: Results of a multicentric study. *Autoimmunity Reviews* 10 (2011) 509–513.
- 15- Menor Almagro R, Jiménez Arjona J, Marín Dueñas E, Páez-Camino Carrillo M, De la Iglesia Salgado J. Utilidad clínica de los anticuerpos anti-SSA y/o anti-SSB en el hospital de Jerez. Estudio de los últimos 10 años. *Rev Clin Esp*. 2013;213 (Espec Congr): 935.
- 16- Granito A, Muratori P, Muratori L, Pappas G, Cassani F, Worthington J, et al. Antibodies to SS-A/Ro-52kD and centromere in autoimmune liver disease: a clue to diagnosis and prognosis of primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26, 831–838
- 17- Montano-Loza AJ, Shums Z, Norman GL, Czaja AJ. Prognostic implications of antibodies to Ro/SSA and soluble liver antigen in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2012 Jan;32(1):85-92. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02502.x.
- 18- Ovalles-Bonilla JG, Nieto JC, Martínez-Barrio J, López-Longo FJ, Janta I, Naredo E et al. SAT0509 Clinical and Serological Profile of Children with Positive SSARo/SSB-La Antibodies. *Ann rheum dis*. 2015;74:844-5.
- 19- LeFeber WP, Norris DA, Ryan SR, Huff JC, Lee LA, Kubo M, et al. Ultraviolet light induces binding of antibodies to selected nuclear antigens on cultured human keratinocytes. *J Clin Invest*. 1984;74(4):1545-51
- 20- Díez Morrondo C, Lema Gontad JM, Álvarez Rivas N, Atanes Sandoval A, De Toro Santos FJ, Pinto Tasende JA, et al. Aspectos actuales del síndrome de Sjogren: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2010;11(2):70–76
- 21- Gerli R, Muscat C, Giansanti M, Danieli MG, Sciuto M, Gabrielli A, et al. Quantitative assessment of salivary gland inflammatory infiltration in primary Sjogren's syndrome: its relationship to different demographic, clinical and serological features of the disorder. *Br J Rheumatol*. 1997;36(9):969-75.
- 22- Robles A, Ramos-Casals M. Significado clínico de los anticuerpos antinucleares. *Serv Enfermedades Sist Barcelona*. 2005:85–90.
- 23- Díaz C, Consani S, Torres V, Alonso F, Berez A. Estudio multicéntrico descriptivo de enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a enfermedades autoinmunes en centros de salud de Montevideo, Uruguay. *Rev. Urug. Med. Int*. 2018; 3(3): 12-19. doi: 10.26445/03.01.1.
- 24- Buvry C, Cassagnes L, Tekath M, Artigues M, Pereira B, Rieu V, et al. Anti-Ro52 antibodies are a risk factor for interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Respir Med*. 2020 Mar; 163:105895. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105895.

Aporte de cada autor al trabajo

Sofía Rostán: Concepto y diseño del trabajo, recolección de datos, redacción del manuscrito.

Sandra Consani: Concepto y diseño del trabajo, recolección de datos, revisión crítica del manuscrito.

Carolina Díaz: Concepto y diseño del trabajo, recolección de datos, revisión crítica del manuscrito.

Lucía Fernández: Concepto y diseño del trabajo, recolección de datos, redacción del manuscrito.

Emilia Moreira: Concepto y diseño del trabajo, recolección de datos, redacción del manuscrito.

Laura Yamelli: Concepto y diseño del trabajo, recolección de datos, redacción del manuscrito.